

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ДИНАМИКИ ЭПИЛЕПСИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ МОЗГА

В. В. Калинин, А. А. Земляная, О. Е. Крылов

*Отдел экзогенно-органических расстройств и эпилепсии
ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»*

Достиagnутые в последние годы успехи в фармакотерапии эпилепсии позволили внедрить в мировую клиническую практику целый ряд современных антиконвульсантов, в том числе с принципиально новыми или множественными механизмами действия. Тем не менее, по-прежнему у 30% больных припадки остаются рефрактерными и фармакорезистентными [2, 8].

Одним из факторов, предопределяющих фармакорезистентность припадков, согласно последним данным, являются психические расстройства [40]. Благодаря патоморфозу психопатологии при эпилепсии [9], в настоящее время в клинической картине ведущее место занимают непсихотические формы психических расстройств. Однако, несмотря на явные успехи в лечении пароксизмального синдрома в связи с появлением новейших противосудорожных препаратов, заметного снижения частоты психических нарушений не отмечено. Более того, есть данные, свидетельствующие об увеличении за последние 10 лет числа больных эпилепсией с некоторыми формами психической патологии, в частности, почти в три раза возросла частота транзиторных аффективных расстройств [11]. Не снижается и количество психозов, которые наблюдаются у 7–11% больных эпилепсией [39, 50, 57, 59]. По разным оценкам, у 20–80% больных отмечаются аффективные, когнитивные и личностные расстройства, признанные наиболее распространенными [34, 39, 50]. Даже при доброкачественных формах заболевания, часто не требующих назначения специфической антиконвульсивной терапии, согласно недавно проведенным исследованиям, уже в период дебюта может быть выявлен нейропсихологический дефицит и соответствующие психические нарушения [26].

Все это ставит перед исследователями задачи дальнейшего более глубокого изучения механизмов эпилептогенеза и патогенеза психических расстройств при эпилепсии, исследование биологических основ фармакорезистентности и возможно-

стей предотвращения ее формирования, разработки стратегий, тормозящих прогрессирование заболевания [2, 48].

Одним из путей решения этой проблемы является выявление взаимосвязей между комплексом нейробиологических и конституциональных характеристик индивидуума и особенностями течения эпилепсии [5–7]. В рамках теории локальной обусловленности психических расстройств при эпилепсии проведено огромное количество исследований, подтверждающих влияние внутрисушарной и межполушарной локализации патологического процесса на клинические проявления болезни. Однако, как правило, при этом не учитывается функциональная асимметрия мозга. Данные о невысокой распространенности леворукости в общей популяции (в среднем от 8 до 16% в различных социокультурных сообществах) позволяют исключать этот фактор из анализа в большинстве исследований. Между тем, очевидно существование континуума изменений психофизиологических показателей от группы абсолютных левшей через группу смешанных профилей к абсолютным правшам. Таким образом, для каждого индивидуума характерен свой, сформированный в процессе онтогенеза, профиль сенсорной и моторной асимметрии, предопределяющий как структурно-функциональную организацию мозга, так и психопатологические проявления при очаговых органических расстройствах. Доля лиц с «неправым профилем» функциональной асимметрии может достигать 30–40% от общего числа больных психиатрического стационара [18, 32, 53, 55]. В отечественной и зарубежной литературе есть данные о повышении числа левых латеральных признаков у больных шизофренией [7] и больных эпилепсией [3, 14]. Показано, в частности, что функциональная межполушарная асимметрия мозга может модулировать выраженность депрессивных состояний при эпилепсии [54], проявляться в наличии различных признаков латерализации при фокальной эпилепсии [47] и большей уязвимости левого полушария к эпи-

лептогенезу [42, 56]. В то же время определенных и статистически верифицированных данных о связи профиля функциональной сенсомоторной асимметрии и конкретной психопатологической симптоматики при эпилепсии нет.

Остается неизученным вопрос эффективности психофармакотерапии в зависимости от функциональной асимметрии мозга. Между тем, имеющиеся данные об особенностях биохимических, гормональных, иммунологических процессов у лиц с синистральными признаками позволяют предположить отсутствие идентичности в фармакокинетике, эффективности и переносимости препаратов у больных с различными профилями межполушарной организации.

Ряд имеющихся клинических данных интерпретируется с позиции реципрокных взаимоотношений между полушариями мозга, однако, они неоднозначно рассматриваются различными исследователями, что, безусловно, затрудняет интеграцию данных. В связи с этим представляет значительный как теоретический, так и практический интерес вопрос об участии межполушарной функциональной асимметрии в патогенезе пароксизмального синдрома и развитии психопатологических расстройств при эпилепсии [4–6].

Цель настоящего исследования состояла в определении влияния профиля сенсомоторной асимметрии и стороны фокуса патологической активности на семиотику припадков, их терапевтическую динамику и психопатологические проявления при парциальной эпилепсии.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе клиники эпилепсии Московского научно-исследовательского института психиатрии. Исследовано 146 больных (60 муж. и 86 жен.) с верифицированным диагнозом парциальной эпилепсии. Возраст больных составил от 18 до 57 лет (средний возраст $29,86 \pm 9,6$ лет), средняя продолжительность заболевания – $14,3 \pm 9,1$ года.

В исследовании применялись клиничко-психопатологический, психометрический, нейропсихологический, нейрофизиологический, нейровизуализационный и статистический методы.

Для определения локализации фокуса эпилептической активности всем больным проводилось видео-ЭЭГ-мониторирование. У 78 больных установлена височная локализация эпилептического очага, у 48 – лобная и у 20 – лобно-височная (многофокусная). Правый фокус эпилептической активности был выявлен у 70 больных, левый у – 61 и у 15 – двусторонняя локализация фокуса.

Психиатрическая диагностика проводилась по критериям МКБ-10. Психические нарушения были отнесены к разделу «Психические расстройства вследствие повреждения или дисфункции головного мозга», а их отдельные клинические варианты были представлены аффективными расстройства-

ми – 57 больных (40,4%) («Органическое аффективное расстройство» F06.3; «Органическое тревожное расстройство» F06.4), когнитивными нарушениями – 49 больных (34,7%) («Легкое когнитивное расстройство F06.7») и личностными изменениями у 64 больных (45,7%) («Органическое расстройство личности» F07.0).

Расстройства неврологического уровня оценивались по шкале NHS3 (Национальная госпитальная шкала тяжести припадков) [50], включающей 7 критериев, в том числе длительность припадка, особенности постприступного состояния, степень травматизации и другие. Тяжесть припадков оценивалась в дебюте заболевания и составляла в среднем $18,3 \pm 5,67$ балла. Прогрессиентность пароксизмального синдрома оценивалась в баллах (от 0 до 3 баллов) с учетом темпа нарастания частоты, тяжести и полиморфизма припадков.

Расстройства личностно-психопатологического круга оценивались с помощью клинической шкалы самооценки SCL-90-R [29] и Мюнхенского личностного теста (МЛТ) [60], когнитивного теста Mini-mental State Examination (MMSE) [33], шкал Гамильтона для оценки тревоги (HARS) и депрессии (HDRS) [36, 37].

Для оценки расстройств нейропсихологического уровня применялся Висконсинский тест сортировки карт WCST [38].

В индивидуальный профиль были включены моторные (рук и ног) и сенсорные (зрения, прицельной способности и слуха в восприятии речи) асимметрии [16]. Оценка моторной асимметрии проводилась с помощью теста Аннет [19]. Ответы на предложенные вопросы, касающиеся выполнения отдельных привычных действий, позволяли выявить степень доминирования правой (левой) руки и ноги. Ведущий глаз определяли с помощью пробы Розенбаха [3].

Для определения латерализации слухоречевых функций использовался метод дихотического прослушивания с определением «коэффициента правого уха» (КПУ) [46]. Дихотическая стимуляция осуществлялась с помощью плеера Rover-Q7: через наушники в оба уха по раздельным каналам предъявлялись два набора вербальных стимулов (слова). Слова подавались сериями. В перерыве между сериями испытуемый должен был вспомнить стимулы и воспроизвести их на бумаге. Всего записано 16 серий из 4 пар односложных слов; интервалы между словами – 0,5 секунд, между сериями – 20 секунд. В эксперименте после прослушивания 8 серий наушники менялись местами. КПУ определялся по формуле: $KPY = [(E_p - E_l) / (E_p + E_l)] \times 100$, где КПУ – коэффициент правого уха, E_p и E_l – общее число слов, правильно воспроизведенных из правых и левых ушей. Положительное значение при этом указывает на преобладание правого уха, то есть левого полушария в восприятии речевого материала; значения КПУ в интервале от –5 до +5 считаются симметричными [12, 13, 16, 31].

Локализация эпилептического очага, тяжесть пароксизмального процесса и психопатологические расстройства

Изучаемые параметры	Височная локализация (n=78)	Лобная локализация (n=48)	Лобно-височная локализация (n=20)
Серийное течение (% больных)	25,3%	50,0%	44,1%
Резистентность (% больных)	36,1 %	51,9 %	68,4 %
Когнитивные нарушения (% больных)	31,3%	35,9%*	62,5%*
Мнестико-интеллектуальное снижение по данным MMSE (баллы)	26, 8±2,6	26,9±3,2	25,9±3,7
Соматизация по SCL-90 (баллы)	8,74±6,62	7,92±7,22*	10,7±8,1*
Депрессия по SCL-90 (баллы)	9,82±8,41	6,30±5,57*	12,08±8,7*
Тревога по SCL-90 (баллы)	7,57±6,20	5,80±5,73	8,46±5,6
Психотизм по SCL-90 (баллы)	4,49±5,64	2,25±3,56	5,92±5,3

Примечания: * – $p \leq 0,05$. Номинальные показатели представлены в процентах, количественные показатели – в виде средних и среднеквадратичных отклонений. Статистически значимые различия получены при сравнении лобной и лобно-височной локализации для количественных показателей и при сравнении лобной и височной локализации для номинальных показателей.

Среди обследованных больных лица с правым профилем функциональной асимметрии (ППА) составили 80 человек, с левым профилем (ЛПА) – 32 человека, со смешанным профилем – 34 человека. Указанные группы были сравнимы по социальным, демографическим и клиническим показателям, касающимся основных характеристик эпилептического процесса.

Терапевтическая динамика оценивалась по проценту редукции припадков через 1 год после адекватной коррекции терапии, проведенной в клинике в соответствии со стандартами Международной противозепилептической лиги (ILAE).

В статистической обработке оценивалось 139 показателей. Они включали помимо социально-демографических характеристик, показатели психометрических и нейропсихологических шкал, параметры течения пароксизмального синдрома. При этом учитывалась форма эпилепсии, локализация и латерализация эпилептического очага, возраст дебюта припадков и длительность заболевания. Наряду с этим анализировались данные о резистентности и прогрессивности пароксизмального синдрома, серийности припадков, длительности спонтанных и терапевтических ремиссий, количество антиэпилептических препаратов (АЭП), использовавшихся на протяжении болезни (как показатель резистентности либо непереносимости терапии), частота побочных эффектов, а также особенности психического статуса больных.

Статистическая обработка результатов осуществлялась в программах «Statistica», версия 6.0, с использованием методов корреляционного анализа, критерия Стьюдента, многомерной линейной модели.

Результаты исследования

Результаты исследования показали, что между локализацией фокуса эпилептической активности, особенностями течения эпилепсии и сопутствующими психопатологическими расстройствами

существуют особые взаимосвязи. Основные данные по этому разделу представлены в табл. 1. Из нее следует, что наиболее тяжелое (серийное) течение пароксизмального синдрома отмечалось при лобной эпилепсии, хотя выраженность психических расстройств при этой форме не была максимальной.

При анализе распределения больных по формам эпилепсии в зависимости от локализации и латерализации очага в группах с правым и левым профилями функциональной межполушарной асимметрии (ФМА) значимых различий не выявлено: в обеих группах представленность лобных, височных и лобно-височных форм, а также право- и левосторонней локализации поражения оказалась примерно одинаковой. Можно отметить лишь тенденцию к преобладанию у больных с левым профилем ФМА многофокусных (лобно-височных) форм. Не различались указанные группы и по таким характеристикам эпилептического процесса, как прогрессивность пароксизмального синдрома, количество резистентных форм, тип, частота и тяжесть припадков.

Вместе с тем, достоверные различия в группах больных с правым (ППА) и левым профилями функциональной межполушарной асимметрии (ЛПА) выявлены в отношении дебюта припадков. У больных с ЛПА отмечался значительно более ранний дебют эпилепсии (10,87±6,4 лет), чем у больных с правым профилем (15,80±10,7 лет; $t=2,48$, $p=0,01$). По-видимому, с ранним началом заболевания у больных с ЛПА был связан и более низкий уровень образования, чем у больных с ППА (11,70±2,5 лет, против 12,98±2,5 лет соответственно; $t=2,05$, $p=0,04$).

Различия в терапевтической динамике припадков у лиц с разными профилями межполушарной асимметрии касались только сложных парциальных припадков (табл. 2).

Значимых различий в выраженности психических расстройств у больных эпилепсией с правым и

Терапевтическая динамика различных типов припадков (процент редукции через 1 год) у больных с различными профилями межполушарной асимметрии

	ППА	ЛПА	р
Простые парциальные припадки	71,63±41,5	71,33±41,6	Различия недостоверны
Сложные парциальные припадки	71,09±38,3	24,63±34,2	р=0,001
Вторично-генерализованные припадки	75,29±39,6	65,72±46,7	Различия недостоверны

Влияние характеристик тяжести эпилептического процесса на психические расстройства у больных с различными профилями межполушарной асимметрии

Показатели психопатологических и когнитивных нарушений	Степень прогрессивности пароксизмального синдрома	Количество неэффективных АЭП, применявшихся за время болезни
Когнитивные нарушения по данным MMSE	ППА $r=-0,36$ ЛПА $r=-0,09$	ППА $r=-0,39^*$ ЛПА $r=-0,01^*$
Низкий уровень исполнительских функций по WCST	ППА $r=0,38^*$ ЛПА $r=-0,27^*$	Различия недостоверны
Депрессия по шкале Гамильтона	ППА $r=0,15$ ЛПА $r=0,64$	Различия недостоверны
Депрессия по шкале SCL-90	ППА $r=-0,10^*$ ЛПА $r=0,46^*$	Различия недостоверны
Стремление к изоляции по SCL-90	ППА $r=-0,05^*$ ЛПА $r=0,54^*$	Различия недостоверны

Примечания: * – $p \leq 0,05$. Значимые внутригрупповые связи выделены жирным шрифтом, значимые межгрупповые различия – звездочкой (*).

Таблица 4

Влияние частоты генерализованных судорожных припадков на психические расстройства в зависимости от профиля межполушарной асимметрии

Показатели SCL-90-R	Частота генерализованных судорожных припадков		
	ППА	ЛПА	Уровень значимости
Обсессии	$r=-0,24$	$r=0,51$	$p=0,0002$
Социальная изоляция	$r=-0,21$	$r=0,76$	$p=0,0007$
Депрессия	$r=-0,15$	$r=0,52$	$p=0,0066$
Тревога	$r=-0,07$	$r=0,43$	$p=0,0170$
Параноидность	$r=-0,09$	$r=0,48$	$p=0,0103$
Психотизация	$r=-0,19$	$r=0,55$	$p=0,0032$
Общий счет по SCL-90	$r=-0,17$	$r=0,64$	$p=0,0002$

Примечания: * – $p \leq 0,05$. Значимые взаимосвязи выделены жирным шрифтом.

левым профилями ФМА в настоящем исследовании не выявлено. Однако, обнаружены некоторые взаимосвязи, отражающие особенности влияния эпилептического процесса на психопатологическую симптоматику у больных с различными профилями функциональной асимметрии. В табл. 3 представлены статистически значимые взаимосвязи между показателями тяжести пароксизмального синдрома и психопатологическими расстройствами. У больных с ППА выраженная прогрессивность пароксизмального синдрома приводила к более выраженному снижению интеллекта по данным теста MMSE и нарушению исполнительских функций по данным теста WCST.

Очевидно, что высокая прогрессивность эпилепсии у этого контингента больных требовала назначения большого количества АЭП, которые оставались, тем не менее, неэффективными. Напротив, у больных с ЛПА тяжесть пароксизмального процесса предопределяла в большей степени наличие аффективных расстройств и личностных нарушений (депрессии, фобии, стремление к изоляции), тогда как связи с количеством АЭП при этом установлено не было.

Наряду с этим, у больных с ЛПА установлена значимая взаимосвязь между частотой генерализованных тонико-клонических припадков и высоким уровнем ряда показателей шкалы SCL-90-R (обсессии, неуверенность в социальных контактах, депрессия, тревога, параноидность, психотизм). Таких корреляций в группе больных с ППА не наблюдалось (табл. 4).

Анализ взаимосвязей между объективными и субъективными психопатологическими шкалами также выявил различия в группах с правым и левым профилями функциональной асимметрии. Объективные шкалы, которыми являются заполняемые исследователем шкалы Гамильтона для оценки тревоги и депрессии, по-разному коррелировали с показателями шкалы самооценки SCL-90-R у больных с правыми и левыми профилями ФМА. Как следует из табл. 5, у праворуких больных высокий уровень депрессии и тревоги по шкалам Гамильтона был связан лишь с высоким уровнем агрессии по шкале SCL-90-R. В то же время в группе леворуких больных объективно определяемые аффективные расстройства оценивались больными и субъективно, о чем свидетельствуют высокие значения пока-

Таблица 5

Взаимосвязи между объективными и субъективными психопатологическими шкалами в группах больных с разными профилями ФМА

Показатели шкалы SCL-90-R	Шкала MMSE	HARS	HDRS
Соматизация	ППА $r=0,00$ ЛПА $r=-0,50$	ППА $r=-0,03$ ЛПА $r=0,59$	ППА $r=-0,01$ ЛПА $r=0,45$
Неуверенность в социальных контактах	ППА $r=0,10$ ЛПА $r=-0,33$	ППА $r=0,08$ ЛПА $r=0,49$	ППА $r=0,18$ ЛПА $r=0,67$
Депрессия	ППА $r=0,07$ ЛПА $r=-0,44$	ППА $r=0,23$ ЛПА $r=0,60$	ППА $r=0,26$ ЛПА $r=0,64$
Тревога	ППА $r=0,11$ ЛПА $r=-0,50$	ППА $r=0,12$ ЛПА $r=0,61$	ППА $r=0,24$ ЛПА $r=0,53$
Агрессия	ППА $r=-0,05$ ЛПА $r=-0,39$	ППА $r=0,28$ ЛПА $r=0,61$	ППА $r=0,36$ ЛПА $r=0,62$
Параноидная симптоматика	ППА $r=0,03$ ЛПА $r=-0,48$	ППА $r=0,05$ ЛПА $r=0,63$	ППА $r=0,12$ ЛПА $r=0,62$
Психотизм	ППА $r=-0,03$ ЛПА $r=-0,38$	ППА $r=0,06$ ЛПА $r=0,59$	ППА $r=0,05$ ЛПА $r=0,69$
Суммарная оценка SCL-90-R	ППА $r=0,05$ ЛПА $r=-0,46$	ППА $r=0,14$ ЛПА $r=0,60$	ППА $r=0,17$ ЛПА $r=0,69$

Примечания: r – коэффициенты корреляции. * – $p \leq 0,05$. Значимые взаимосвязи выделены жирным шрифтом.

зателей соматизации, неуверенности в социальных контактах, депрессии, тревоги, агрессии, параноидности, психотизма, а также высокой суммарной оценки по данной шкале.

Выявленные взаимосвязи, возможно, следует трактовать совместно с данными нейропсихологического исследования. Выделение топика поражения головного мозга по данным нейропсихологического исследования показало, что у больных с правым профилем ФМА «нейропсихологический очаг» и локализация эпилептического процесса, как правило, совпадают. В то же время, у больных с левым профилем ФМА более чем в половине случаев такого соответствия не наблюдается.

Обсуждение

В литературе имеется большое количество данных, свидетельствующих об особой «предрасположенности» лиц с левым профилем межполушарной функциональной асимметрии к различным заболеваниям и разнообразной психической патологии. В 90-х годах выдвинутая S.Coren и D.Halpern «теория патологического левшества» [25] вызвала бурную дискуссию. Она была основана на статистическом исследовании продолжительности жизни правшей и левшей и объясняла 9-летнюю разницу физиологическими особенностями леворуких лиц, приводящими к аккумулярованию патологических процессов и снижению жизненного потенциала.

Модель церебральной латерализации – Geschwind-Behan-Galaburda (GBG-model) [22, 35] объясняла формирование левшества избыточным внутриутробным воздействием на мозг тестостерона, тормозящим развитие более чувствительного левого полушария, а также иммунной системы,

вследствие чего левши чаще страдают аллергическими заболеваниями, бронхиальной астмой и язвенным колитом. В множестве проведенных в дальнейшем эмпирических исследований не удалось ни подтвердить, ни опровергнуть эти теории, так как результаты оказались крайне противоречивыми. Однако, были получены данные о связи «неправого профиля» межполушарной асимметрии с интеллектуальным снижением, шизоидными чертами личности, предрасположенностью к опухолям мозга и рассеянному склерозу [21, 27, 28, 58]. Существенной особенностью этих исследований было выделение групп правшей и левшей по номинальному, фактическому признаку леворукости. Настоящее исследование предпринято с целью выявления возможных взаимосвязей между фокусом эпилептического очага, особенностями межполушарного взаимодействия и течением эпилепсии. В отличие от ранее выполненных работ [14, 18, 41, 42, 55] в данном исследовании основное внимание уделено влиянию профиля межполушарной асимметрии на формирование психических расстройств. При этом выделение групп больных с ППА и ЛПА производилось не по признаку левоили праворукости, а по целому комплексу показателей, характеризующих индивидуальный профиль сенсомоторной асимметрии. Это позволило исключить из исследования такую группу больных, как так называемые «вынужденные» или «патологические» левши, у которых леворукость связана с ранним органическим поражением головного мозга. В этой группе наблюдаются, как правило, симптоматические формы эпилепсии с множественными сопутствующими психическими расстройствами, в частности, серьезными когнитивными нарушениями. Вероятно, в связи с этим, в отличие от предыдущих исследований [7, 14, 43, 44, 53, 55], не установлено достоверных различий между группами с ППА и ЛПА по выраженности психических нарушений. Не различались указанные группы и по таким характеристикам эпилептического процесса, как прогрессивность пароксизмального синдрома, количество резистентных форм, тип, частота и тяжесть припадков.

Вместе с тем, особенностью исследованного контингента больных можно считать значительную тяжесть заболевания, что, возможно, связано с тем, что исследование проводилось на материале «третьего центра» (tertiary epilepsy centre) специализированной эпилептологической клиники федерального уровня. Об этом свидетельствуют следующие социально-демографические и клинические показатели: в изученной выборке больных 32% являются инвалидами, 56% не работают в связи с заболеванием. У 36% исследованных больных имеет место истинная резистентность припадков к противосудорожной терапии, у 32% – склонность к серийному и статусному течению пароксизмального синдрома. Тем не менее, о репрезентативности выборки и валидности полученных результатов свиде-

тельствует их соответствие проведенному ранее исследованию меньшего числа больных [4].

В этой связи важными являются результаты, касающиеся влияния локализации эпилептического очага на формирование психической патологии. Очевидно, что ни возраст дебюта эпилепсии, ни длительность заболевания, ни частота или тяжесть припадков, ни статусное течение не определяет в такой степени появление психических расстройств, как формирование множественных эпилептических очагов с вовлечением и лобных, и височных отделов мозга. Полученные результаты не зависели от профиля межполушарной асимметрии (МПА), хотя при ЛПА многофокусные формы заболевания отмечались несколько чаще. Эта тенденция не достигает степени статистической достоверности, хотя можно предположить, что у лиц с неправым профилем МПА, ввиду мозаичного распределения функций и более сильных внутримушарных связей, в эпилептогенез могут вовлекаться более обширные зоны, чем у правшей [13]. При этом уменьшается значение психических расстройств при височной локализации эпилептического очага, с которой ранее было принято связывать практически всю психическую патологию при эпилепсии [30, 34, 45, 57]. Увеличению частоты диагностирования экстратемпоральных и мультифокальных форм эпилепсии способствуют современные методы нейрофизиологии и функциональной нейровизуализации. Так, в исследовании F.Sperli [56] при прехирургическом обследовании 217 больных эпилепсией с психиатрическими расстройствами не обнаружено значимых различий между височными и экстратемпоральными формами эпилепсии по выраженности психической патологии. Множественные эпилептические очаги, безусловно, осложняют прогноз заболевания, как в отношении пароксизмального синдрома, так и сопутствующих психических расстройств.

Полученные в настоящем исследовании результаты, касающиеся более раннего возраста дебюта припадков у лиц с ЛПА, находят подтверждение в отечественных и зарубежных работах. Так, M.D.Holmes и C.B.Dodrill [41], изучив 532 больных эпилепсией, отмечали более ранний дебют припадков у леворуких по сравнению с праворукими. Кроме того, они установили, что для леворуких больных характерна большая уязвимость левого полушария как в отношении эпилептического процесса, так и нейропсихологического дефицита. А.П.Чуприков и соавт. [15] при изучении детей, страдающих эпилепсией, выявили связь между наличием синистральных антропологических характеристик с ранним дебютом и прогрессивным течением эпилепсии. В нашем исследовании не получено данных, свидетельствующих о более тяжелом течении пароксизмального синдрома у лиц с ЛПА. Однако, анализ терапевтической динамики припадков косвенно подтверждает предрасположенность к фармакорезистентности у больных с левым профилем межполушарной асимметрии.

Интересно, что выявленные различия в эффективности терапии касаются именно сложных парциальных припадков, являющихся наиболее труднокурабельным типом приступов [8, 40]. Их происхождение принято связывать с поражением медиотемпоральных областей мозга [20, 49]. Препаратами выбора для лечения сложных парциальных припадков являются препараты группы карбамазепина и окскарбазепина, препаратами второго ряда – топирамат, ламотриджин, вальпроаты. В настоящем исследовании оценивалась эффективность терапии, проводимой в соответствии со стандартами ILAE [17]. К сожалению, материал исследования не позволил выделить отдельные группы больных, получающих монотерапию различными антиконвульсантами, для анализа соотношения респондеров и нон-респондеров среди лиц с различными профилями межполушарной асимметрии. Однако, с учетом выявленных различий в эффективности терапии в группах ЛПА и ППА, можно предположить, с одной стороны, возможность несоответствия локализации процесса семиотике припадков у лиц с неправым профилем МПА. С другой стороны, возможно, преодоление резистентности сложных парциальных припадков у больных с ЛПА требует нестандартных подходов к выбору противосудорожных препаратов.

Несмотря на то, что в исследовании не выявлено связи ФМА с выраженностью психических расстройств, представляют интерес полученные данные о различном влиянии прогрессивности заболевания на тип психической патологии у больных с правым и левым профилями сенсомоторной асимметрии. При этом у больных с ППА преимущественно страдали когнитивные и исполнительские функции, тогда как у больных с ЛПА в большей мере появлялись психопатологические феномены. Полученные различия можно объяснить с позиций биогенетического закона Геккеля.

Согласно гипотезе функциональной эквивалентности полушарий мозга (Kinsbourne, 1975) феномен доминантности является уникальным свойством человека, сформированным в процессе филогенеза. Онтогенетические закономерности повторяют филогенетические, следовательно, функциональная неравнозначность полушарий должна возникнуть в онтогенезе как процесс прогрессивной латерализации функций по мере созревания мозга [1]. Таким образом, ППА и ЛПА отражают различную степень зрелости головного мозга. В пользу этого говорит тот факт, что возраст дебюта заболевания в группе с ЛПА был более ранним, чем в группе с ППА. Известно также, что лобные отделы головного мозга, отвечающие за исполнительские и когнитивные функции, созревают в более поздние сроки, чем височные отделы. Можно предположить, что при высокой прогрессивности пароксизмального синдрома у больных с ППА страдают функции лобных отделов мозга как более поздно приобретенные и, вероятно, более уязвимые. В связи с этим возникают когнитивные нару-

шения и снижение исполнительских функций. Напротив, у больных с ЛПА прогрессивность припадков связана с расстройствами аффективного круга и другими психопатологическими признаками. Это говорит о вовлечении в процесс в большей степени височных структур, в частности, лимбической системы, отвечающей за аффективную сферу. Это происходит в более ранние сроки и указывает на их более архаичное происхождение.

В то же время, имеются многочисленные данные о большей эмоциональности и склонности к депрессиям именно леворуких индивидов [53, 54]. Так, утверждается, что леволатеральный и симметричный типы сопряжены с высоким уровнем интроверсии, тревожности, ипохондрическими жалобами, боязливостью, низким уровнем самоконтроля [13, 28]. Вероятно, этим можно объяснить

и влияние частоты припадков на различные психопатологические проявления при эпилепсии у больных с левым профилем ФМА.

В целом, нейропсихиатрический взгляд на проблемы эпилепсии расширяет границы клинических представлений о патогенезе и лечении данного заболевания. Настоящее исследование демонстрирует сложность и неоднозначность проблемы влияния межполушарной асимметрии мозга и локализации эпилептического очага на психопатологические расстройства. Очевидно, что дальнейшее изучение данной проблемы может способствовать решению широкого круга вопросов в эпилептологии, касающихся резистентности пароксизмального синдрома, прогрессивности и патоморфоза припадков, а также патогенеза и превенции психических расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Геодакян В.А. Асинхронная асимметрия // Журн. высшей нервной деятельности. 1993. Вып. 43. С. 543–561.
2. Гусев Е.И., Гехт А.Б. и соавт. Эпидемиология эпилепсии. Эпилепсия / Под ред. Н.Г.Незванова. СПб., 2010. 960 с.
3. Доброхотова Т.А. Нейропсихиатрия. М.: Бином. 2006. 304 с.
4. Земляная А.А., Калинин В.В., Ковязина М.С., Крылов О.Е. Психические расстройства и сенсомоторная асимметрия головного мозга у больных эпилепсией // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2010. Вып. 2. С. 70–76.
5. Калинин В.В. Мозговая асимметрия и психопатологическая симптоматика. Нейропсихиатрический подход // Функциональная межполушарная асимметрия / Под ред. Н.Н.Боголепова и В.Ф.Фокина. М.: Научный мир, 2004. С. 594–609.
6. Калинин В.В. Эпилепсия как нейропсихиатрическая проблема // Психиатрия и психофармакотерапия. Приложение. 2004. Т. 06. N 1.
7. Калинин В.В. Половой диморфизм и мозговая латерализация у больных шизофренией и паническим расстройством в сравнительном аспекте // Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии. М., 2001. С. 88–92.
8. Карлов В.А. Фармакорезистентность при эпилепсии // Эпилепсия / Под ред. Н.Г.Незванова. СПб.: 2010. 960 с.
9. Максимова Э.Л., Фрешер В. Психофармакотерапия эпилепсии. Вена: Блэквел Виссенштафт – Ферлаг Беолли, 1998. 180 с.
10. Межполушарное взаимодействие: Хрестоматия / Под ред. А.В.Семенович, М.С.Ковязиной. М.: Генезис, 2009. 400 с.
11. Незванов Н.Г., Киссин М.Я. Изменения личности у больных эпилепсией // Эпилепсия / Под ред. Н.Г.Незванова. СПб., 2010. 960 с.
12. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. М.: Научный мир, 2009. 836 с.
13. Семенович А.В. Межполушарная организация психических процессов у левшей // Межполушарное взаимодействие. Хрестоматия / Под ред. А.В.Семенович, М.С.Ковязиной. М.: Генезис, 2009. 400 с.
14. Ураков С.В., Доброхотова Т.А. Психопатологические нарушения в структуре эпилептических приступов и межполушарная асимметрия // Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии и нейропластичности: Материалы Всероссийской конференции с международным участием. М: Научный мир, 2008. С. 366–369.
15. Чуприков А.П., Чуприкова Е.Г., Двирский А.А. Клинические особенности лево- и праворуких детей и подростков, больных эпилепсией // Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии и нейропластичности. М: Научный мир, 2008. С. 388–392.
16. Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия. М: Научный мир, 2004. 728 с.
17. ILAE Treatment Guidelines // Epilepsia. 2006. Vol. 47, N 7. P. 1094–1120.
18. Amunts K., Schlaug G., Schleicher A. et al. Asymmetry in the human motor cortex and handedness // Neuroimage. 1996. Vol. 4, N 3. P. 216–222.
19. Annett M., Kilshaw D. Right- and left-hand skill estimating the parameters of the distribution of L-R difference in male and female // Br. J. Psychology. 1983. Vol. 74. P. 269–282.
20. Blumcke I. Neuropathology of focal epilepsies: a critical review // Epilepsy Behav. 2009. Vol. 15. P. 34.
21. Bryden P.J., Bruyn J., Fletcher P. Handedness and health: an examination of the association between different handedness classifications and health disorders // Laterality. 2005. Vol. 10. P. 429–440.
22. Bryden M.P., McManus I.C., Bulman-Fleming M.B. Evaluating the empirical support for the Geschwind-Behan-Galaburda model of cerebral lateralization // Brain Cogn. 1994. Vol. 26, N 2. P. 103–167
23. Bulgheroni S., Franceschetti S., Vago C. et al. Verbal dichotic listening performance and its relationship with EEG features in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes // Epilepsy Res. 2008. Vol. 79, N 1. P. 31–38.
24. Chiron C., Jambaque I., Nabbout R. et al. The right brain hemisphere is dominant in human infants // Brain. 1997. Vol. 120, N 6. P. 1057–1065.
25. Coren S., Halpern D.F. Left-handedness: A marker for decreased survival fitness // Psychol. Bull. 1991. Vol. 109. P. 90–106.
26. Croona C., Kihlgren M., Lundberg S. et al. Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes // Dev. Med. Child Neurol. 1999. Vol. 41, N 12. P. 813–818.
27. Crow T.J. A theory of the origin of cerebral asymmetry: Epigenetic variation superimposed on a fixed right-shift // Laterality. 2009. Vol. 13. P. 1–15
28. Denny K. Handedness and depression – evidence from a large population survey, working papers, handedness and depression in University students: A sex by handedness interaction // Brain and Cognition. 2001. Vol. 46, N 1–2. P. 125–129.
29. Derogatis L., Rickels K., Rock A. The SCL-90 and the MMPI: A step in the validation of a new self-report scale // Br. J. Psychiatry. 1976. Vol. 128. P. 280–289.
30. Devinsky O. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment // Epilepsy Behav. 2003. Vol. 4, Suppl. 4. P. 2–10.
31. Fernandes M.A., Smith M.L., Logan W. et al. Comparing language lateralization determined by dichotic listening and fMRI activation in frontal and temporal lobes in children with epilepsy // Brain Lang. 2006. Vol. 96, N 1. P. 106–114.
32. Fleminger J.J., Dalton R., Standage K.F. Handedness in psychiatric patients // Br. J. Psychiatry. 1977. Vol. 131. P. 448–452.
33. Folstein M., Folstein S., McHugh R. Mini-mental state. A practical method for grading cognitive state of patients for clinical research // J. Psychiatry Res. 1975. N 12. P. 189–198.
34. Gaitatzis A., Trimble M.R., Sander J.W. The psychiatric comorbidity of epilepsy // Acta Neurol. Scand. 2004. Vol. 110. P. 207–220.
35. Geschwind N., Galaburda A.M. Cerebral lateralization // Arch. Neurol. 1985. Vol. 42. P. 428–459.
36. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness // Br. J. Soc. Clin. Psychol. 1967. Vol. 6. P. 278–296.
37. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // Br. J. Med. Psychol. 1959. Vol. 32. P. 50–55.
38. Hermann B.P., Wyler A.R., Richey E.T. Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with complex partial seizures of temporal lobe origin // J. Clin. Exp. Neuropsychol. 1988. Vol. 10, N 4. P. 467–476.
39. Hernandez-Frau P.E., Selim R. Psychiatric disorders associated with epilepsy // eMedicine Specialties. Neurology. Seizures and Epilepsy, 2010.
40. Hittis N., Mohanraj R., Norrie J. et al. Predictors of pharmacore-

stant epilepsy // *Epilepsy Res.* 2007. Vol. 75. P. 192–196.

41. Holmes M.D., Dodrill C.B. Age at focal epilepsy onset varies by sex and hemispheric lateralization // *Neurol.* 2003. Vol. 60, N 9. P. 1473–1477.

42. Holmes M.D., Dodrill C.B., Kutsy R.L. Is the left cerebral hemisphere more prone to epileptogenesis than the right? // *Epileptic Disord.* 2001. Vol. 3, N 3. P. 137–141.

43. Janszky J., Mertens M., Janszky I. et al. Left-sided interictal epileptic activity induces shift of language lateralization in temporal lobe epilepsy: an fMRI study // *Epilepsia.* 2006. Vol. 47, N 5. P. 921–927.

44. Kathleen Y., Haaland J.L., Prestopnikl R.T. et al. Hemispheric asymmetries for kinematic and positional aspects of reaching // *Brain.* 2004. Vol. 127, N 5. P. 1145–1158.

45. Killgore W.D. Laterality of lesions and trait-anxiety on working memory performance // *Percept. Mot. Skills.* 2002. Vol. 94, N 2. P. 551–558.

46. Kimura D. Functional asymmetry of the brain in dichotic listening // *Cortex.* 1967. Vol. 3. P. 163–168.

47. Loddenkemper T., Kotagal P. Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy // *Epilepsy Behav.* 2005. Vol. 7, N 1. P. 1–17.

48. Löscher W., Schmidt A. New horizons in the development of anti-epileptic drugs // *Epilepsy Res.* 2002. Vol. 50, N 1–2. P. 3–16.

49. Luders H., Acharya J., Baumgartner C. et al. Semiological seizure classification // *Epilepsia.* 1998. Vol. 39. P. 1006.

50. O'Donoghue M.F., Goodridge D.M., Redhead K. et al. Assessing the psychosocial consequences of epilepsy: a community-based study // *Br. J. Gen. Pract.* 1999. Vol. 49, N 440. P. 221–214.

51. Opitz C.O., Etchberger J.F., Posy S.L. et al. Searching for neuronal left-right asymmetry: genomewide analysis of nematode receptor-type guanylyl cyclases // *Genetics.* 2000. Vol. 173, N 1. P. 131–140.

52. Pipe M.E. Pathological left-handedness: is it familial // *N. Engl. J. Med.* 1987. Vol. 25. P. 571–577.

53. Preti A., Sardu C., Piga A. Mixed-handedness is associated with the reporting of psychotic-like beliefs in a non-clinical Italian sample // *Schizophr. Res.* 2007. Vol. 92, N 1–3. P. 15–23.

54. Quigg M., Broshek D.K., Heidal-Schiltz S. et al. Depression in intractable partial epilepsy varies by laterality of focus and surgery // *Epilepsia.* 2003. Vol. 44, N 3. P. 419–424.

55. Slezicki K.I., Cho Y.W., Sang Doe Yi. Incidence of atypical handedness in epilepsy and its association with clinical factors // *Epilepsy Behav.* 2009. Vol. 16, N 2. P. 330–334.

56. Sperli F., Rentsch D. Psychiatric comorbidity in patients evaluated for chronic epilepsy: A differential role of the right hemisphere? // *Eur. Neurol.* 2009. Vol. 61. P. 350–357.

57. Tellez-Zenteno J.F., Patten S.B., Jette N. et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis // *Epilepsia.* 2007. Vol. 48, N 12. P. 2336–2344.

58. Tonnessen F.E., Lokken A., Hoen T. et al. Dyslexia, left-handedness, and immune disorders // *Arch. Neurol.* 1993. Vol. 50, N 4. P. 411–416.

59. Tucker G.J. Seizure disorders presenting with psychiatric symptomatology // *Psychiatry Clin. North. Am.* 1998. Vol. 21, N 3. P. 625–635.

60. Zersen von D. Personality and affective disorders // *Handbook of affective disorders / E.S. Paykel (Ed.).* Edinburgh, 1982. P. 212–228.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ДИНАМИКИ ЭПИЛЕПСИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ МОЗГА

В. В. Калинин, А. А. Земляная, О. Е. Крылов

Цель настоящего исследования состояла в определении влияния профиля функциональной асимметрии и локализации эпилептического очага на особенности течения пароксизмального синдрома и сопутствующую психопатологическую симптоматику при парциальной эпилепсии. Результаты исследования 146 больных (60 мужчин и 86 женщин, средний возраст $29,86 \pm 9,6$ лет, средняя продолжительность заболевания – $14,3 \pm 9,1$ года) показали, что наибольшая тяжесть припадков характерна для больных лобной эпилепсией, резистентность и психические нарушения чаще встречаются при лобно-височной (многофокусной) форме заболевания. У больных с левым профилем межполушарной асимметрии (ЛПА) отмечается более ранний дебют припадков, а частые генерализованные судорожные припадки вызывают появление разнообразной психопатологиче-

ской симптоматики аффективного круга. У больных с правым профилем (ППА) при тяжелом течении пароксизмального синдрома страдают в большей степени когнитивные (в том числе исполнительские) функции. Терапевтическая динамика припадков также имеет особенности в зависимости от функциональной организации мозга: у больных с ЛПА процент редукции сложных парциальных припадков на фоне адекватного применения АЭП в три раза меньше, чем у больных с ППА. Проведенное исследование показало, что нейропсихиатрический подход к проблемам эпилепсии может существенно расширить клинические представления о патогенезе и лечении данного заболевания.

Ключевые слова: психические расстройства при эпилепсии, межполушарная асимметрия, височная эпилепсия.

CLINICAL CHARACTERISTICS AND THERAPEUTIC DYNAMICS IN EPILEPSY WITH REGARD FOR FUNCTIONAL BRAIN ORGANIZATION

V. V. Kalinin, A. A. Zemlyanaya, O. E. Krylov

The goal of this investigation was to study the effects of the functional asymmetry profile and localization of epileptic focus on the course of epileptic syndrome and concomitant psychopathological symptoms in partial epilepsy. The results of investigation performed on 146 patients (60 male and 86 female; average age 29.86 ± 9.6 years; average history of seizures 14.3 ± 9.1 years) showed the most severe seizures in patients with frontal-lobe epilepsy while therapeutic resistance and mental disturbances were more common in frontal-temporal (multifocal) form of the disease. Patients with left-side profile of hemisphere asymmetry had an earlier onset of seizures, and frequent generalized seizures produced in them a variety of affective psychopathological symptoms. Patients with

right-side profile of asymmetry, in severe course of epileptic syndrome developed more cognitive (also executive) problems. Certain regularities were found in therapeutic dynamics that depended on functional brain organization: in patients with left-side asymmetry profile, adequate use of antiepileptic drugs resulted in noticeably (three times) poorer reduction of complicated partial seizures than in patients with right-side asymmetry. Neuropsychiatric approach in epilepsy obviously contributed to development of ideas concerning pathogenesis and treatment of this disorder.

Key words: mental disturbances in epilepsy, hemispheric asymmetry, temporal-lobe epilepsy.

Калинин Владимир Вениаминович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела экзогенно-органических расстройств и эпилепсии ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»; e-mail: doct.kalinin@mail.ru

Земляная Анна Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела экзогенно-органических расстройств и эпилепсии ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»; e-mail: a_zemlyanaya@mail.ru

Крылов Олег Евгеньевич – аспирант отдела экзогенно-органических расстройств и эпилепсии ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»