

Магжанов Р.В.¹, Анисимова Д.В.¹, Власов П.Н.², Петрухин В.А.³, Цевцивадзе Е.Б.³, Нурмухаметова С.Р.¹

¹Кафедра неврологии с курсом нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; ²Кафедра нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия

¹450008 Уфа, ул. Ленина, 3; ²127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; ³101000 Москва, ул. Покровка, 22а

Изменения в когнитивной и эмоциональной сферах у пациенток с ювенильной миоклонической эпилепсией

Цель исследования – выявить распространенность когнитивных нарушений, эмоциональных расстройств (тревоги и депрессии) у пациенток с ювенильной миоклонической эпилепсией (ЮМЭ) и оценить роль гормонального фона, принимаемых противосудорожных препаратов (ПЭП) и течения заболевания в генезе выявленных отклонений.

Пациенты и методы. Проанализирована распространенность когнитивных нарушений и эмоционально-аффективных расстройств у 48 пациенток с ЮМЭ.

Результаты и обсуждение. Снижение когнитивных функций по Монреальской шкале оценки когнитивных функций выявлено у 12 (40%) пациенток. Наибольшие трудности пациентки испытывали при выполнении заданий на исследование памяти и абстрактное мышление. Уровень тревоги и депрессии оценивали при помощи госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS, опросника депрессии Бека. Субклинические проявления тревоги по шкале HADS отмечены у 10 (33,3%) пациенток, выраженные проявления – у 4 (13,4%). Субклинические проявления депрессии по шкале HADS были у 4 (13,3%) пациенток, выраженных проявлений депрессии не было. По шкале Бека легкие проявления выявлены у 6 (20%), умеренные – у 3 (10%), выраженные – у 2 (6,7%) и тяжёлые – у одной пациентки. Когнитивные функции, уровень тревоги и депрессии не зависели от возраста пациенток во время дебюта заболевания и на момент исследования, длительности заболевания, регулярности менструального цикла, режима терапии и гормонального статуса. Однако у всех пациенток отмечалась тенденция к снижению уровня эстрадиола, повышению уровня прогестерона и тестостерона по мере нарастания когнитивных и эмоциональных расстройств. Наличие миоклонических приступов в сочетании с генерализованными тонико-клоническими припадками достоверно чаще приводило к когнитивным и эмоционально-аффективным расстройствам. Расстройства в когнитивной и эмоциональной сферах встречались у пациенток вне ремиссии и зависели от характера припадков. Отсутствие различий между группами пациенток, получающих терапию различными ПЭП, обусловлено тем, что большинство пациенток принимали вальпроаты (n=19) и находились на монотерапии (n=26), а число пациенток, принимающих другие ПЭП, оказалось несопоставимо низким.

Ключевые слова: эпилепсия; когнитивные функции; эмоциональные расстройства; опросник депрессии Бека; шкала МОСА; госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS; противосудорожные препараты; эстрадиол; прогестерон; тестостерон; фолликулостимулирующий гормон; лютеинизирующий гормон.

Контакты: Диана Викторовна Анисимова; diana_anisimova@mail.ru

Для ссылки: Магжанов РВ, Анисимова ДВ, Власов ПН и др. Изменения в когнитивной и эмоциональной сферах у пациенток с ювенильной миоклонической эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;(спецвыпуск 1):39–47.

Cognitive and emotional changes in patients with juvenile myoclonic epilepsy

Magzhanov R.V.¹, Anisimova D.V.¹, Vlasov P.N.², Petrukhin V.A.³, Tsevtivadze E.B.³, Nurmukhametova S.R.¹

¹Department of Neurology with Course of Neurosurgery and Medical Genetics, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia; ²Department of Nervous System Diseases, Faculty of General Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

¹3, Lenin St., Ufa 450008; ²20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473; ³22a, Pokrovka St., Moscow 101000

Objective: to reveal the prevalence of cognitive impairment and emotional disorders (anxiety and depression) in patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME) and to evaluate the role of a hormonal background, taken antiepileptic drugs (AEDs), and the course of the disease in the genesis of found abnormalities.

Patients and methods. The prevalence of cognitive impairment and emotional-affective disorders was analyzed in 48 female patients with JME.

Results and discussion. Decreased cognitive functions according to the Montreal Cognitive Assessment were detected in 12 (40%) patients. The greatest difficulties were faced by the patients when they carried out the tasks used to examine memory and abstract thinking. The level of anxiety and depression was assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and the Beck Depression Inventory (BDI). The HADS showed the subclinical manifestations of depression in 10 (33.3%) patients and their obvious ones in 4 (13.4%). The subclinical manifestations of depression, assessed by HADS scores, were detected in 4 (13.3%) patients; its obvious manifestations were absent. BDI scores indicated that there were minimal, mild, moderate, and severe manifestations in 6 (20%), 3 (10%), 2 (6.7%), and 1 patients, respectively. Cognitive functions and the level of anx-

ity and depression did not depend on the patients' age at disease onset and at the time of investigation, disease duration, menstrual cycle regularity, therapy regimen, and hormonal status. However, all the patients tended to have lower estradiol and higher progesterone and testosterone levels as cognitive and emotional disorders increased. Myoclonic seizures in conjunction with generalized tonic-clonic seizures significantly more frequently led to cognitive and emotional-affective disorders. Cognitive and emotional disorders occurred in patients without remission and depended on the nature of seizures. The absence of differences between the groups of patients treated with various antiepileptic drugs (AEDs) is due to the fact that most patients received valproates ($n = 19$) or monotherapy ($n = 26$), and the number of patients taking other AEDs proved to be incomparably small.

Keywords: epilepsy; cognitive functions; emotional disorders; Beck Depression Inventory; Montreal Cognitive Assessment; Hospital Anxiety and Depression Scale; antiepileptic drugs; estradiol; progesterone; testosterone; follicle-stimulating hormone; luteinizing hormone.

Contact: Diana Viktorovna Anisimova; diana_anisimova@mail.ru

For reference: Magzhanov RV, Anisimova DV, Vlasov PN, et al. Cognitive and emotional changes in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; (Special Issue 1):39–47.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-39-47>

В настоящее время достигнут определенный прогресс в лечении ювенильной миоклонической эпилепсии (ЮМЭ) [1, 2]. Однако с точки зрения влияния на качество жизни пациентов важным остается изучение неконвульсивных проявлений заболевания, а именно — когнитивных нарушений (КН) и изменений в эмоциональной сфере [3].

КН могут оказывать более негативное действие, чем наличие припадков. В развитии когнитивных расстройств, вызванных эпилепсией, имеется три ведущих фактора: заболевание, вызвавшее эпилепсию, наличие активных эпилептических приступов, а также влияние противоэпилептических препаратов (ПЭП) [4]. При этом ведущую роль в развитии КН играет эпилептический приступ. К приступным изменениям относится икतालная и постиктальная амнезия. Имеются данные о возникновении в продромальном периоде брадиссии по результатам видеоэлектроэнцефалографического мониторинга (ВЭМ) [5]. Эпилептические разряды зачастую приводят к необратимым изменениям в нейронах, способствующим их гибели. Однако межприступные КН часто остаются без внимания, особенно на ранних этапах развития заболевания. Важную роль в развитии КН играет возраст дебюта заболевания [2, 6]. Известно, что наиболее неблагоприятным для дебюта заболевания является детский возраст, когда происходит созревание головного мозга [5, 7]. По данным разных авторов, наиболее неблагоприятен в этом отношении возраст до 5 лет: дебют заболевания в данном возрасте может явиться причиной низких интеллектуальных способностей у ребенка в будущем [8, 9]. Продолжительность заболевания в большинстве исследований не коррелирует с тяжестью КН [9, 10], однако высокая частота припадков способствует нарушению памяти [7, 11].

Распространенность депрессии у пациенток с эпилепсией составляет от 11,2 до 60%, что в несколько раз выше, чем в общей популяции [12, 13]. Женщины с эпилепсией страдают депрессией в 2 раза чаще, чем мужчины [13, 14]. Депрессия у пациенток с эпилепсией может развиваться после купирования приступов, по вторично-реактивным механизмам [15].

Влияние ПЭП на когнитивные функции и эмоциональную сферу неоднозначно. С одной стороны, ПЭП могут способствовать редукции частоты приступов, с другой — у всех противосудорожных препаратов в той или иной степени выражено нейротоксическое действие, приводящее к когнитивным и эмоциональным нарушениям, в большей степени при политерапии [7, 16]. Данные метаанализов сви-

детельствуют о том, что комбинированная терапия двумя и более ПЭП оказывает значительно более неблагоприятное действие на когнитивные функции и тяжесть течения депрессивных расстройств, нежели монотерапия [4, 16–18].

Особого внимания заслуживают препараты группы топирамата (ТПМ), вызывающие дозозависимые речевые нарушения, расстройства памяти и внимания [19], но в то же время ТПМ обладает антидепрессивным действием при условии медленной титрации [20]. Однако удержание на терапии через 4 года, по данным Н.Р. Bootsma и соавт. [19], составляет 30%; при этом в половине случаев отказом от лечения послужили когнитивные расстройства, снижающие качество жизни пациентов. Препараты группы леветирацетама (ЛЕВ), по данным большинства исследователей, не оказывают неблагоприятного действия на когнитивные функции [21–23], а препараты группы ламотриджина (ЛТД) и вальпроевой кислоты (ВК) улучшают память и оказывают нормотимическое действие как в моно-, так и в политерапии [5, 24]. Однако препараты, усиливающие ГАМК-ергическую активность, в частности препараты группы ВК, могут оказывать депрессогенное действие [15].

Психосоциальные факторы, связанные с неадекватной реакцией общества на пациентов с эпилепсией, необходимость постоянного приема ПЭП, ограничения в выборе трудовой деятельности и т. д. способствуют развитию тревожно-депрессивных расстройств, которые, в свою очередь, вносят свой вклад в развитие КН [15].

Влияние уровня гормонов на когнитивные функции и психопатологическую симптоматику имеет разнонаправленный характер. Более низкий уровень эстрогенов положительно коррелирует с тревожно-депрессивной симптоматикой, причем не только у пациенток с эпилепсией, но и у женщин в период постменструального синдрома и климактерия [25, 26]. Прогестерон обладает антиконвульсивным, анксиолитическим и седативным эффектом, однако многие авторы подчеркивают его отрицательное влияние на настроение, депрессогенное действие [18, 22, 23, 26]. Лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) оказывают опосредованное действие на эмоционально-аффективную сферу за счет изменения концентраций эстрадиола (Э) и прогестерона (ПГ) [15]. Что касается андрогенов, при депрессии у пациенток с эпилепсией повышается уровень тестостерона (Т) в крови, отмечается тенденция к агрессивному поведению [15].

Считается, что у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией (ИГЭ) практически отсутствуют

негативные изменения в когнитивной сфере; негрубые нарушения наблюдаются у 3–11% больных [27]. Однако, по мнению С.А. Tassinari и G. Rubboli [28], у пациенток с ЮМЭ лобная дисфункция приводит к когнитивным изменениям. С одной стороны, это обусловлено наличием интериктальной эпилептиформной активности, которая провоцирует КН, с другой – сами когнитивные задачи, вызывающие активацию лобных отделов мозга, провоцируют появление эпилептиформных паттернов на электроэнцефалограмме, тем самым замыкается порочный круг. В сравнении со здоровыми лицами, у пациенток с ЮМЭ отмечаются снижение скорости мышления, нарушение планирования и организации деятельности [29]. Со стороны изменений в эмоциональной сфере, по мнению О. Devinsky и соавт. [30], у пациенток с ЮМЭ чаще наблюдаются вспыльчивость, гневливо-раздраженное поведение, склонность к богемному образу жизни и аффективным вспышкам, безответственность.

Цель настоящего исследования – выявить распространенность КН, эмоциональных расстройств (тревоги и депрессии) у пациенток с ЮМЭ и оценить роль гормонального фона, принимаемых ПЭП и течения заболевания в генезе выявленных отклонений.

Пациенты и методы. В исследование вошли 30 женщин в возрасте 18–30 лет с установленным диагнозом ЮМЭ, принимающих ПЭП на протяжении года и более в режиме моно- и битерапии. *Критериями исключения* были: наличие приступов за 24 ч до проводимого тестирования, наличие психических отклонений, иных заболеваний и прием других препаратов, влияющих на когнитивные функции. Все пациентки подписывали информированное добровольное согласие на обработку персональных данных. Диагноз эпилепсии устанавливался клинически, на основании данных электроэнцефалографии, ВЭМ; симптоматические формы эпилепсии исключались при проведении нейровизуализации. Тип эпилептических приступов и формы эпилепсии устанавливались на основании классификации Международной противоэпилептической лиги (ILAE) 1981 и 2001 гг.

Средний возраст пациенток составил $24,73 \pm 9,85$ года, средняя длительность заболевания – $10,3 \pm 2,12$ года, средний возраст дебюта заболевания – $14,87 \pm 5,66$ года. На нерегулярный менструальный цикл жаловались 10 (33,3%) женщин, у остальных 20 (66,7%) пациенток цикл был регулярным. В ремиссии состояло 7 (23,3%) женщин, приступы продолжались у 23 (76,7%) пациенток. При этом изолированные миоклонические припадки отмечены у 16 (70%) пациенток, миоклонические приступы в сочетании с генерализованными тонико-клоническими припадками (ГТКП) – у 6 (26,7%), изолированные ГТКП – у одной пациентки. Большинство пациенток принимали препараты группы ВК – 19 (63,3%), ЛЕВ – 4 (14,3%), ТПМ – 2 (6,7%), ЛТД – 1 (3,3%), а также комбинированную терапию вальпроатами с ЛЕВ – 3 (10%), с ЛТД – 1 (3,3%).

Психопатологическую квалификацию психических нарушений при эпилепсии у женщин проводили по диагностическим критериям МКБ-10. Психические нарушения рассматривались в рубрике F.06.362 – Органическое непсихотическое депрессивное расстройство в связи с эпилепсией.

Гормональные исследования включали определение в сыворотке крови гипофизарных (ЛГ, ФСГ) и стероидных половых гормонов (Э, ПГ, Т) в дни наиболее характерных изменений концентраций гормонов: в середине фоллику-

линовой фазы – на 5–7-й день цикла, уровень ПГ определяли в середине лютеиновой фазы у 10 пациенток с регулярным 28–30-дневным циклом. В эти же дни проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза, по показаниям пациенток осматривал гинеколог-эндокринолог. Для оценки КН применялась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест). Для оценки эмоциональной сферы применялись госпитальная шкала тревоги и депрессии – HADS [31], шкала депрессии Бека – BDI [32].

MoCA-тест используется для скрининговой оценки когнитивной дисфункции. Тест обладает большей чувствительностью к КН при эпилепсии. Шкала позволяет оценить различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, абстрактное мышление, конструктивные навыки, счет и ориентацию. Максимально возможное число баллов составляет 30, значения ≥ 26 баллов считаются нормой.

HADS [31] создана для скринингового выявления тревоги и депрессии и состоит из двух подшкал: *подшкала А – тревога*, включающая нечетные пункты, и *подшкала В – депрессия*, включающая четные пункты. Каждому утверждению соответствуют четыре варианта ответа по нарастанию тяжести симптомов – от 0 (отсутствие) до 4 (максимальная выраженность). Результаты оцениваются отдельно по каждой шкале и составляют от 0 до 21 балла. Выделяют три области значений: от 0 до 7 баллов – норма, от 8 до 10 – субклинически выраженная тревога/депрессия, выше 11 баллов – клинически выраженная тревога/депрессия.

Опросник депрессии Бека [32] включает в себя 21 категорию симптомов и жалоб, каждая из которых содержит по 4–5 утверждений с балльной оценкой, соответствующих специфическим проявлениям депрессии. Отсутствие депрессии – 0–9 баллов, легкая депрессия – 10–15 баллов, умеренная депрессия – 16–19 баллов, выраженная депрессия – 20–29 баллов, тяжелая депрессия – 30–63 балла.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 7.0. Сравнение совокупностей по качественным признакам проводилось с использованием четырехпольной таблицы (критерий χ^2 Пирсона). Для исследования связей между характеристиками выборки использовали расчеты ранговой корреляции Спирмена и линейной корреляции Пирсона. Кроме того, для этой же цели применяли также таблицы сопряжения 2×2 с расчетом точного критерия Фишера. Для таких расчетов объекты шкалируемых переменных после сортировки были поделены на две группы (выборки делились пополам), одна – с низкими, другая – с более высокими значениями показателя. Оценки коэффициентов корреляции и критерия Фишера считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При проведении MoCA-теста < 26 баллов набрали 40% пациенток, нормальные показатели (≥ 26 баллов) при оценке когнитивных функций продемонстрировали 60% пациенток. Наибольшие трудности при тестировании вызывали пункты, направленные на оценку памяти (отсроченное воспроизведение слов), абстрактное внимание и речь.

Не было выявлено достоверных различий среди групп пациенток в зависимости от возраста, возраста дебюта, длительности заболевания, а также стадии заболевания и регулярности цикла ($p > 0,05$; табл. 1). Однако у пациенток с результатами MoCA-теста < 26 баллов возраст и длительность

Таблица 1. Зависимость когнитивных функций по шкале МоСА от возрастных критериев, стадии заболевания и регулярности цикла

Параметр	Пациентки с ЮМЭ (n=30)	
	МоСА-тест норма (26–30 баллов; n=18)	МоСА-тест патология (<26 баллов; n=12)
Возраст дебюта, годы	14,39±4,95	15,58±2,83
Возраст, годы	23,33±0,71	26,83±1,41
Длительность заболевания, годы	9,0±5,66	12,25±1,41
Ремиссия, n (%)	5 (27,8)	2 (16,7)
Вне ремиссии, n (%)	13 (72,2)	10 (83,3)
Нерегулярный цикл, n (%)	4 (22,2)	6 (50)
Регулярный цикл, n (%)	14 (77,8)	6 (50)

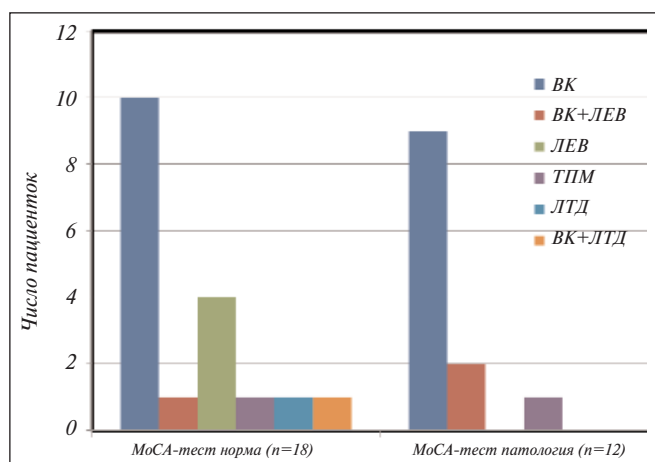


Рис. 1. Зависимость когнитивных функций по шкале МоСА от терапии различными ПЭП

заболевания оказались в среднем на 3 года выше, чем у пациенток с результатами МоСА-теста ≥ 26 баллов. Возможно, увеличение длительности заболевания положительно коррелирует с наличием когнитивной дисфункции. Кроме того, не было выявлено статистически значимых различий среди групп пациенток в зависимости от стадии и регулярности цикла ($p > 0,05$). Среди пациенток, набравших по результатам МоСА-теста < 26 баллов, 83,3% находились вне

Таблица 2. Зависимость когнитивных функций по шкале МоСА от гормонального статуса

Гормоны	Пациентки с ЮМЭ (n=30)	
	МоСА-тест норма (26–30 баллов; n=18)	МоСА-тест патология (<26 баллов; n=12)
ФСГ, МЕ/л	5,53±2,44	4,90±1,31
ЛГ, МЕ/л	5,22±3,17	8,47±4,21
Э ₂ , пмоль/л	282,63±96,87	216,94± 43,13
Т, нмоль/л	1,37±0,53	1,76±0,14
ПГ, нмоль/л	23,91±28,63 (n=5)	22,21±39,17 (n=5)

ремиссии, что может отражать влияние заболевания на когнитивные функции. У большинства пациенток обеих групп менструальный цикл был регулярным (см. табл. 1).

Не было выявлено достоверных различий среди групп пациенток в зависимости от принимаемого ПЭП ($p > 0,05$; рис. 1). Большинство пациенток, у которых выявлено снижение когнитивных функций, принимали препараты группы ВК (75%; n=9). Однако среди пациенток, у которых результаты МоСА-теста соответствовали норме, 10 (55,7%) также принимали препараты группы ВК.

Не было выявлено достоверных различий среди групп пациенток в зависимости от режима терапии. Боль-

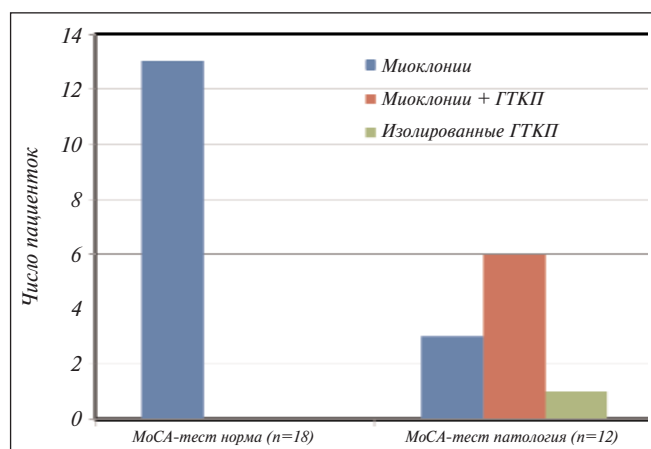


Рис. 2. Зависимость когнитивных функций по шкале МоСА от характера приступов

шинство пациенток обеих групп получали терапию двумя ПЭП, в 16 (88,9%) и 12 (83,3%) случаях соответственно ($p > 0,05$).

В группе пациенток с результатами МоСА-теста ≥ 26 баллов достоверно чаще регистрировались изолированные миоклонические приступы в 13 (72,2%) случаях, в то время как в группе пациенток со снижением когнитивных функций, у 6 (50%) регистрировались миоклонические приступы в сочетании с ГТКП ($p = 0,0306$; рис. 2).

Не было выявлено значимых различий среди групп пациенток в зависимости от гормонального статуса. Однако у пациенток со снижением когнитивных функций обнаружено повышение уровня ЛГ на 62,3%, Т – на 22% и снижение уровня Э₂ на 30% по сравнению с пациентками, у которых не было выявлено снижения когнитивных функций по результатам МоСА-теста, однако различия не достигали уровня статистической значимости ($p > 0,05$; табл. 2).

По результатам заполнения опросника депрессии Бека отсутствие депрессивных проявлений отмечено у 18 (60%) пациенток, легкие проявления депрессии – у 6 (20%), умеренные – у 3 (10%), выраженные – у 2 (6,7%), тяжелые – у одной пациентки (рис. 3).

Не было получено достоверных различий в группах пациенток в зависимости от возрастных параметров ($p>0,05$). Однако у пациенток с умеренной, выраженной и тяжелой депрессией отмечался более поздний возраст дебюта заболевания, нежели у пациенток с легкими депрессивными проявлениями или с их отсутствием (табл. 3). У всех пациенток с умеренными, выраженными и тяжелыми проявлениями депрессии продолжали регистрироваться приступы, в то время как среди пациенток с легкими депрессивными проявлениями и их отсутствием вне ремиссии находилось 72,2 и 66,7% женщин, однако различия не достигали уровня статистической значимости ($p>0,05$).

Не было выявлено различий между группами пациенток в зависимости от используемого ПЭП ($p>0,05$). Большинство пациенток во всех группах принимали препараты группы ВК (рис. 4).

У пациенток с отсутствием депрессии достоверно чаще регистрировались миоклонические приступы, нежели у пациенток с легкими и умеренными проявлениями депрес-

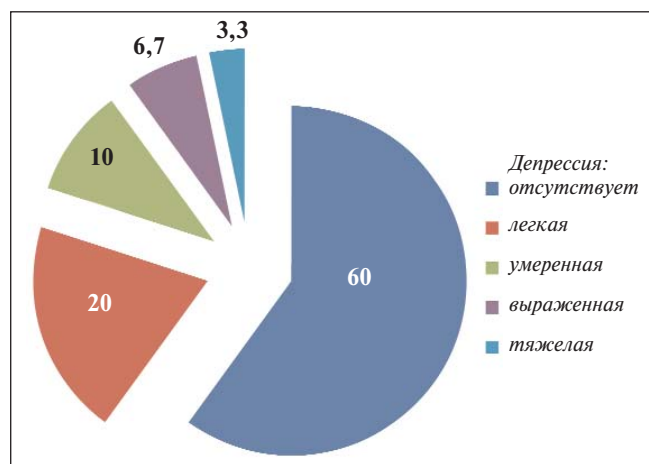


Рис. 3. Распространенность депрессии по BDI, %

ниже, чем у пациенток с отсутствием депрессии и легкими депрессивными проявлениями (табл. 4).

По госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) отсутствие депрессивных проявлений выявлено у 26 (86,7%) пациенток, субклинические проявления депрессии обнаружены у 4 (13,3%), выраженных проявлений депрессии не отмечалось.

Таблица 3. Зависимость уровня депрессии по BDI от возрастных критериев, стадии заболевания и регулярности цикла

Параметр	Выраженность депрессии по BDI (n=30)				
	норма (n=18)	легкая (n=6)	умеренная (n=3)	выраженная (n=2)	тяжелая (n=1)
Возраст дебюта, годы	14,39±6,36	14,17±3,54	18,20±2,83	17,5±2,12	15
Возраст, годы	25,06±2,83	22,67±9,90	25±2,12	27	27
Длительность, годы	10,67±3,54	10,17±11,31	7,02±4,95	9,5±2,12	12
Ремиссия, n (%)	4 (22,2)	3 (50)	–	–	–
Вне ремиссии, n (%)	14 (77,8)	3 (50)	3 (100)	2 (100)	1 (100)
Нерегулярный цикл, n (%)	7 (38,9)	1 (16,7)	1 (33,3)	1 (50)	–
Регулярный цикл, n (%)	11 (61,1)	5 (83,3)	2 (66,7)	1 (50)	1 (100)

сии ($p<0,05$). Следует отметить, что у пациенток с умеренной, выраженной и тяжелой депрессией регистрировались лишь ГТКП – в сочетании с миоклоническими приступами и изолированно (рис. 5).

Один ПЭП принимали все пациентки с умеренной, выраженной, тяжелой депрессией, 16 (88,9%) пациенток с отсутствием депрессии и 4 (66,7%) пациенток с легкими проявлениями депрессии.

Не было получено достоверных различий между группами пациенток в зависимости от гормонального статуса. Однако по мере утяжеления депрессии отмечается тенденция к снижению уровня Э₂, повышению уровней Т и ПГ ($p>0,05$). Так, у пациенток с легкими проявлениями депрессии уровень ПГ оказался на 30% выше, чем у пациенток с отсутствием депрессивных проявлений. У пациенток с выраженной депрессией уровень Э₂ оказался в 2,5 и 1,6 раза

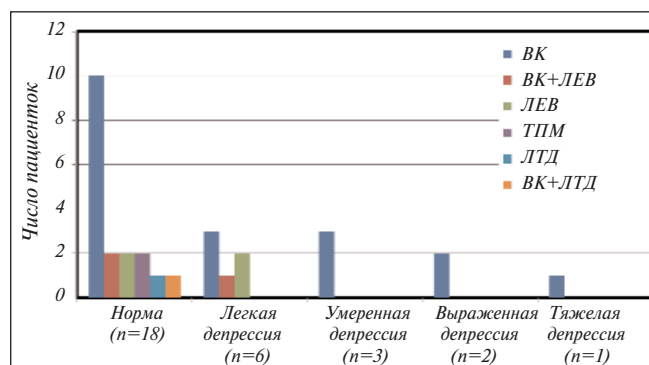


Рис. 4. Зависимость уровня депрессии по BDI от терапии различными ПЭП

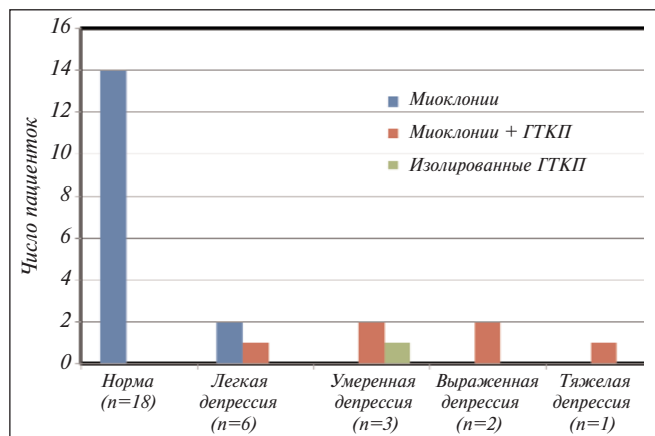


Рис. 5. Зависимость уровня депрессии по BDI от характера припадков

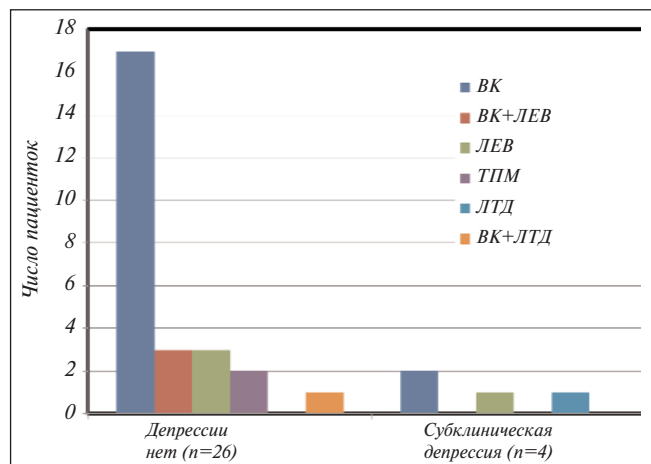


Рис. 6. Зависимость уровня депрессии по шкале HADS от терапии различными ПЭП

Не было получено достоверных различий между группами пациенток в зависимости от возраста дебюта, возраста пациенток и длительности заболевания (табл. 5). У всех пациенток с субклинической депрессией продолжали регистрироваться приступы (n=4), в то время как среди пациенток с отсутствием депрессивных проявлений приступы продолжались у 26,9% женщин. Не было выявлено различий между группами пациенток в зависимости от регулярности цикла (p>0,05). У большинства пациен-

ток в обеих группах менструальный цикл был регулярным (см. табл. 5).

Не было получено различий между группами пациенток в зависимости от принимаемого ПЭП (p>0,05; рис. 6).

У пациенток с отсутствием депрессивных проявлений в 57,7% случаев регистрировались изолированные миоклонические приступы, в то время как у пациенток с субклинической депрессией в 75% случаев миоклонические приступы сочетались с ГТКП (p<0,05; рис. 7).

Таблица 4. Зависимость уровня депрессии по BDI от гормонального статуса

Гормоны	Выраженность депрессии по BDI (n=30)				
	норма (n=18)	легкая (n=6)	умеренная (n=3)	выраженная (n=2)	тяжелая (n=1)
ФСГ, МЕ/л	5,31±1,30	5,61±1,40	5,39 ±1,37	3,54±3,16	3,39
ЛГ, МЕ/л	5,34±0,30	5,96±0,75	4,03±0,59	24,62±1,16	3,77
Э ₂ , пмоль/л	390,5±7,78	251±200,82	245,67±87,68	160,42±89,45	112
Т, нмоль/л	0,69±2,12	0,75±0,08	1,81±0,30	2,03±2,21	0,881
ПГ, нмоль/л	17,16±18,45 (n=4)	22,43±6,92 (n=5)	—	1,42 (n=1)	—

Таблица 5. Зависимость уровня депрессии по шкале HADS от возрастных критериев, стадии заболевания и регулярности цикла

Параметр	Выраженность депрессии по шкале HADS	
	депрессии нет (n=26)	депрессия субклиническая (n=4)
Возраст дебюта, годы	14,8±2,12	16±3,54
Возраст, годы	24,7±5,71	25,5±0,71
Длительность заболевания, годы	10,3±3,54	9,5±2,83
Ремиссия, n (%)	7 (73,1)	—
Вне ремиссии, n (%)	19 (26,9)	4 (100)
Нерегулярный цикл, n (%)	8 (30,8)	2 (50)
Регулярный цикл, n (%)	18 (69,2)	2 (50)

У пациенток с субклинической депрессией отмечалась тенденция к повышению уровня ЛГ в 2,8 раза, Т – на 53%, снижению уровня Э₂ на 13%, по сравнению с пациентками, у которых не было выявлено депрессии по шкале HADS (p>0,05; табл. 6).

При оценке тревоги по шкале HADS отсутствие тревожных проявлений продемонстрировали половина пациенток – 16 (53,3%), субклинические проявления тревоги выявлены у 10 (33,3%) пациенток, выраженная тревога – в 4 (13,4%) случаях (рис. 8).

У пациенток с выраженными проявлениями тревоги выявилась наибольшая длительность заболевания, и возраст женщин в данной груп-

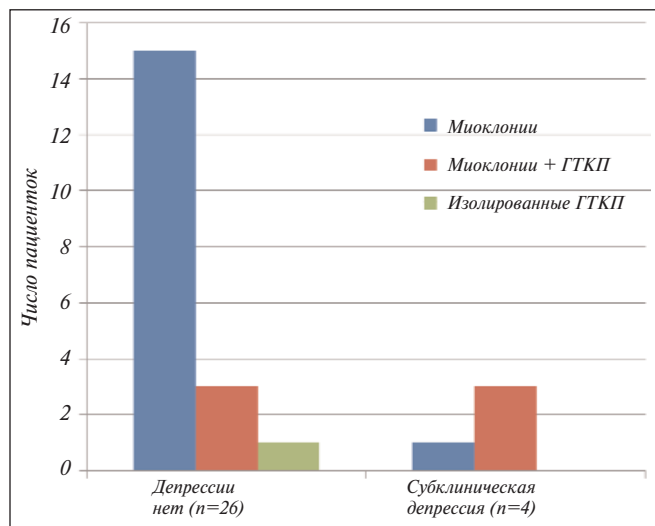


Рис. 7. Зависимость уровня депрессии по шкале HADS от характера приступов

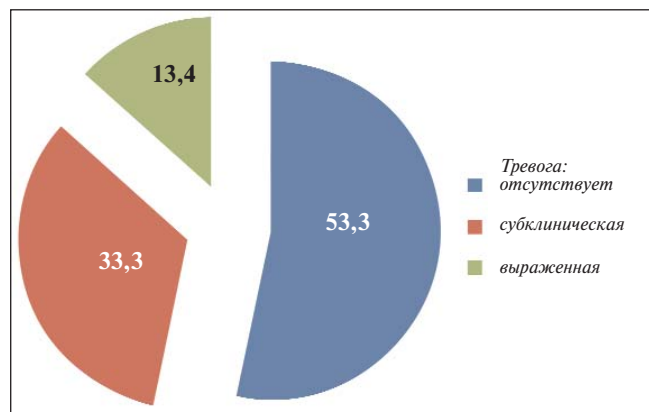


Рис. 8. Выраженность тревоги у пациенток с ЮМЭ по шкале HADS, %

пе оказался выше, чем у пациенток с отсутствием проявлений и субклиническими проявлениями тревоги, в среднем на 3 года, однако различия оказались статистически незначимы ($p > 0,05$). Большинство пациенток с субклинической и выраженной тревогой находились вне ремиссии – в 80 и 75% случаев соответственно. Регулярность менструального цикла не влияла на выраженность тревоги ($p > 0,05$; табл. 7).

Не было получено достоверных различий между группами пациенток в зависимости от принимаемого ПЭП ($p > 0,05$). Большинство пациенток всех обследуемых групп принимали препараты группы ВК (рис. 9).

У пациенток с субклиническими и выраженными проявлениями тревоги регистрировались ГТКП либо изолированно, либо в сочетании с миоклоническими приступами (в 50% случаев). При отсутствии депрессии у пациенток продолжались миоклонические приступы в 81% случаев, остальные пациентки данной группы находились в ремиссии (рис. 10). Однако различия в группах не достигали уровня статистической значимости ($p > 0,05$).

Отмечалась тенденция к снижению уровня Эз, увеличению уровня Т по мере нарастания тревоги. Уровень ПГ существенно не менялся ($p > 0,05$; табл. 8).

Обсуждение. Таким образом, негативные изменения в когнитивной и эмоциональной сферах у пациенток с ЮМЭ не зависели от клинических особенностей заболевания, за исключением характера припадков. Мио-

Таблица 6. Зависимость уровня депрессии по шкале HADS от гормонального статуса

Показатель	Депрессии нет (n=26)	Депрессия субклиническая (n=4)
ФСГ, МЕ/л	5,16±2,18	4,95±0,10
ЛГ, МЕ/л	5,32±1,17	14,65±30,80
Эз, пмоль/л	241,94±85,56	210±210,72
Т, нмоль/л	0,83±0,08	1,77±2,46
ПГ, нмоль/л	18,06±15,90 (n=9)	8,85 (n=1)

клонические приступы в сочетании с ГТКП достоверно чаще приводили к когнитивным и эмоциональным расстройствам, чем изолированные миоклонические припадки. Наличие в структуре приступов ГТКП способствовало появлению реактивной депрессии, связанной со страхом внезапной публичной потери сознания и получения травмы во

Таблица 7. Зависимость уровня тревоги по шкале HADS от возрастных критериев, стадии заболевания и регулярности цикла

Параметр	Выраженность тревоги		
	отсутствие тревоги (n=16)	субклиническая тревога (n=10)	выраженная тревога (n=4)
Возраст дебюта, годы	15,1±7,07	14,6±5,66	14,5±1,41
Возраст, годы	24,2±7,07	24,6±2,83	27,5±0,71
Длительность заболевания, годы	9,25±0	10,5±2,83	13±0,71
Ремиссия, n (%)	4 (25)	2 (20)	1 (25)
Вне ремиссии, n (%)	12 (75)	8 (80)	3 (75)
Нерегулярный цикл, n (%)	7 (44)	2 (20)	1 (25)
Регулярный цикл, n (%)	9 (56)	8 (80)	3 (75)

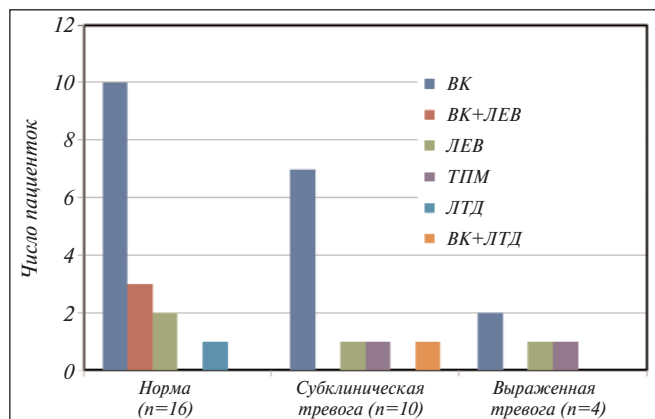


Рис. 9. Зависимость уровня тревоги по шкале HADS от терапии различными ПЭП

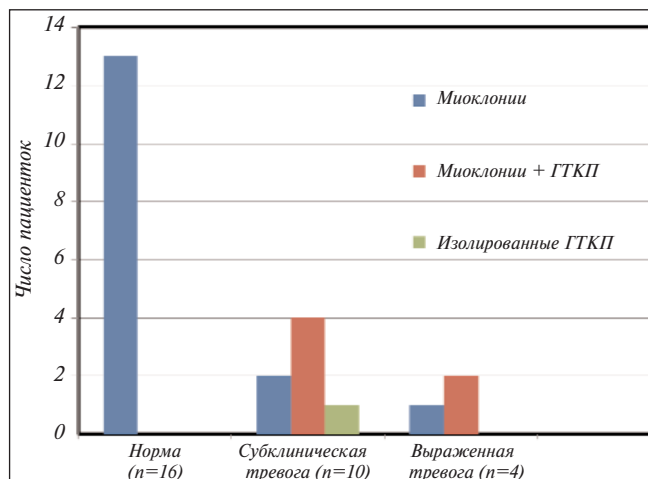


Рис. 10. Зависимость уровня тревоги по шкале HADS от характера приступов

Таблица 8. Зависимость уровня тревоги по HADS от гормонального статуса

Гормоны	отсутствие тревоги (n=16)	Выраженность тревоги субклиническая тревога (n=10)	выраженная тревога(n=4)
ФСГ, МЕ/л	5,28±0,46	5,80±2,59	3,92±3,06
ЛГ, МЕ/л	5,48±3,60	9,34±3,24	3,63±0,71
Э ₂ , пмоль/л	257,05±110,31	242,56±48,79	213,75±202,94
Т, нмоль/л	0,75±1,11	1,46±2,57	1,97±2,02
ПГ, нмоль/л	23,08±5,25 (n=6)	24,63±16,42 (n=6)	—

время падения. Применение различных ПЭП, независимо от режима терапии (моно- и битерапия), оказывало недостоверное влияние на когнитивные функции и эмоциональный фон у пациенток с ЮМЭ. Отсутствие различий, вероятнее всего, обусловлено тем, что большинство пациенток принимали препараты группы ВК (n=16) и находились на монотерапии (n=26), а число пациенток, получающих дру-

гие ПЭП и битерапию, было несопоставимо низким для сравнения, что требует дальнейшего изучения.

У пациенток со снижением когнитивных функций по результатам МоСА-теста, а также при нарастании эмоциональных расстройств (тревоги и депрессии) отмечалась тенденция к снижению уровня Э₂, повышению уровня ПГ и Т.

ЛИТЕРАТУРА

- Петрухин АС, Мухин КЮ, Благосклонова НК, Алиханов АА. Эпилептология детского возраста: Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2000. 624 с. [Petrukhin AS, Mukhin KYu, Blagosklonova NK, Alikhanov AA. *Epileptologiya detskogo vozrasta: Rukovodstvo dlya vrachei* [Epileptology Childhood: A Guide for Physicians]. Moscow: Meditsina; 2000. 624 p.]
- Петрухин АС, Мухин КЮ, Алиханов АА. Эпилепсия: медико-социальные аспекты. Москва; 2003. С. 43-64 [Petrukhin AS, Mukhin KYu, Alikhanov AA. *Epilepsiya: mediko-sotsial'nye aspekty* [Epilepsy: medical and social aspects]. Moscow; 2003. P. 43-64].
- Болдырев АП. Психические особенности больных эпилепсией. Москва: Медицина; 2000. 384 с. [Boldyrev AP. *Psikhicheskie osobennosti bol'nykh epilepsiei* [Mental features of epileptic patients]. Moscow: Meditsina; 2000. 384 p.]
- Aldenkamp AP. Antiepileptic drug treatment and epileptic seizures. Peffects on cognitive function. In: Trimble M, Schmitz B, eds. The Neuropsychiatry of Epilepsy. New York: Cambridge University Press; 2002. P. 256-67.
- Петрухин АС. Нейропсихологические проблемы эпилепсии. Неврологический журнал. 1999;(6):4-10 [Petrukhin AS. Neuropsychological problems of epilepsy. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 1999;(6):4-10 (In Russ.)].
- Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin. Rukovodstvo dlya vrachei* [Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors]. Moscow: Meditsina; 2010. 720 p.]
- Воронкова КВ. Фокальные формы эпилепсии у детей: интеллектуальное развитие и варианты нарушений высших психических функций: Дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2002 [Voronkova KV. *Fokal'nye formy epilepsii u detei: intellektual'noe razvitie i varianty narushenii vysshikh psikhicheskikh funktsii: Dis. ... d-ra med. nauk* [Focal forms of epilepsy in children: intellectual development and variants of violations of higher mental functions: Dis. ... Dr. Med. Sci. Moscow; 2002].
- Holmes G. Epilepsy in the developing brain: lessons from the laboratory and clinic. *Epilepsia*. 1997;38(1):12-30. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01074.x
- Leary DS, Lovell MR, Sackellares JC, et al. Effects of age of onset of partial and generalized seizures on neuropsychological performance in

- children. *J Nerv Ment Dis.* 1983;171(10):624-9. doi: 10.1097/00005053-198310000-00006
10. Карлов ВА. Развивающийся, инволюционирующий мозг, цереброваскулярные заболевания и эпилепсия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009; 109(3):4-7 [Karlov VA. Developing brain, involutational brain, cerebrovascular diseases and epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2009;109(3):4-7 (In Russ.)].
11. Броди М. Течение и рациональная терапия эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;105(10):62-8 [Brodii M. The course and rational therapy of epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2005;105(10):62-8 (In Russ.)].
12. Chen LS, Altshuler LL, Harlow BL, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA.* 2006;295:499-507. doi: 10.1001/jama.295.5.499
13. Kimiskidis VK, Triantafyllou NI, Kararizou E, et al. Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables. *Ann Gen Psychiatry.* 2007;(6):28.
14. Bennett HA, Einarson A, Taddio A, et al. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstet Gynecol.* 2004;103:698-709. doi: 10.1097/01.AOG.0000116689.75396.5f
15. Железнова ЕВ, Медведев ИЛ, Калинин ВВ. Влияние противоэпилептической терапии на течение аффективных расстройств при эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(2):45-50. [Zheleznova EV, Medvedev IL, Kalinin VV. Impact of antiepileptic therapy on the course of affective disorders in women with epilepsy. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;4(2):45-50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-381
16. Железнова ЕВ, Калинин ВВ, Земляная АА и др. Монотерапия эпилепсии у женщин: психиатрический и нейроэндокринный аспекты. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(10):43-9 [Zheleznova EV, Kalinin VV, Zemlyanaya AA, et al. Monotherapy of epilepsy in women: psychiatric and neuroendocrine aspects. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2008;108(10):43-9 (In Russ.)].
17. Beghi E, Roncolato M, Visona G. Depression and altered quality of life in women with epilepsy of childbearing age. *Epilepsia.* 2004;45(1):64-70. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.56502.x
18. Suljic E, Alajbegovic A, Kucukalic A. Comorbid depression in patients with epilepsy treated with single and multiple drug therapy. *Med Arh.* 2003;57(5-6):45-6.
19. Bootsma HP, Coolen F, Aldenkamp AP, et al. Topiramate in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav.* 2004;5(3):380-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2004.03.002
20. Калинин ВВ, Железнова ЕВ, Соколова ЛВ, Земляная АА. Психотропные и когнитивные эффекты топирамата при лечении больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(S2):81-85 [Kalinin VV, Zheleznova EV, Sokolova LV, Zemlyanaya AA. Psychotropic and cognitive effects of topiramate in the treatment of epileptic patients. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2008;108(S2):81-85 (In Russ.)].
21. Cho JR, Koo DL, Joo EY, et al. Effect of levetiracetam monotherapy on background EEG activity and cognition in drug-naive epilepsy patients. *Clin Neurophysiol.* 2012; 123(5):883-91. doi: 10.1016/j.clinph.2011.09.012
22. Lopez-Gongora M, Martinez-Domeno A, Garcia C, Escartin A. Effect of levetiracetam on cognitive functions and quality of life: a one-year follow-up study. *Epileptic Disord.* 2008; 10(4):297-305.
23. Schiemann-Delgado J, Yang H, Loge C, et al. A long-term open-label extension study assessing cognition and behavior, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures. *J Child Neurol.* 2012;27(1):80-9. doi: 10.1177/0883073811417183
24. Власов ПН, Андреева ОВ. Особенности эпилепсии у пациентов среднего и пожилого возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;1(1):54-8 [Vlasov PN, Andreeva OV. Therapy for epilepsy in middle-aged and elderly patients. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2009;1(1):54-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2009-25
25. Imwalle DB, Gustafsson J, Rissman EF. Lack of functional estrogen receptor beta influences anxiety behavior and serotonin content in female mice. *Physiol Behav.* 2005;84:157-63. doi: 10.1016/j.physbeh.2004.11.002
26. Dennis CL, Ross LE, Herxheimer A. Oestrogens and progestins for preventing and treating postpartum depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD001690. doi: 10.1002/14651858.CD001690.pub2.
27. Roebbling R, Scheerer N, Uttner I, et al. 8 European Congress on Epileptology Berlin, 21-25 September, 2008. Abstracts:74.
28. Rubboli G, Tassinari CA. Negative myoclonus. An overview of its clinical features, pathophysiological mechanisms, and management. *Neurophysiol Clin.* 2006;36(5-6):337-43. doi: 10.1016/j.neucli.2006.12.001. Epub 2007 Jan 23.
29. Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, et al. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain.* 1999;122:2101-8. doi: 10.1093/brain/122.11.2101
30. Devinsky O, Gershengorn J, Brown E, et al. Frontal functions in juvenile myoclonic epilepsy. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 1997 Oct;10(4):243-6.
31. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
32. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71. doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004

Поступила 20.04.2014

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.