

УДК 616.853-06:616.831.29-07

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОГНИТИВНОГО ПРОФИЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ И ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ФОРМАМИ ЭПИЛЕПСИИ

Селянина Н.В., Газарян Л.М., Каракулова Ю.В., Соснин Д.Ю.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: rector@psma.ru

Цель исследования: провести сравнительный анализ когнитивного статуса пациентов с посттравматической (ПТЭ), генетической (ГЭ) эпилепсией и определить ассоциации полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1* со степенью выраженности когнитивных нарушений. Обследованы 69 пациентов с ПТЭ и 71 пациент с ГЭ. Проводились клиническое, психометрическое, нейрофизиологическое обследование и генетический анализ методом полимеразной цепной реакции для полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1*. Посттравматическая эпилепсия в большинстве случаев клинически проявляется в виде локализованных с переходом во вторичные билатеральные тонико-клонических приступов. При анализе данных когнитивных шкал выяснилось, что у пациентов с ГЭ и ПТЭ имелись легкие и умеренные когнитивные нарушения. Выраженность когнитивных расстройств зависела от вида, частоты эпилептических припадков. Этиология, морфологические изменения, локализация и вид патологических биоэлектрических изменений не оказывали влияния на степень когнитивных нарушений. Полиморфизм rs 1126442 гена *GRIN1* также не ассоциирован с выраженностью когнитивных расстройств по результатам шкал MMSE, FAB-теста и теста запоминания 5 слов. Когнитивные нарушения у пациентов с эпилепсией зависят от частоты и типа припадков, рациональности антиэпилептической терапии, длительности заболевания. Полиморфизм rs 1126442 гена *GRIN1* не ассоциирован с выраженностью когнитивных нарушений у пациентов с ПТЭ и ГЭ.

Ключевые слова: посттравматическая эпилепсия, генетическая эпилепсия, когнитивные нарушения, полиморфизм rs 1126442 гена *GRIN1*.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE COGNITIVE PROFILE OF PATIENTS WITH POSTTRAUMATIC AND GENETIC FORMS OF EPILEPSY

Selyanina N.V., Gazaryan L.M., Karakulova Yu.V., Sosnin D.Yu.

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, e-mail: rector@psma.ru

Purpose: to conduct a comparative analysis of the cognitive state of patients with post-traumatic (PTE), genetic epilepsy (GE) and to determine the associations of the rs 1126442 polymorphism of the *GRIN1* gene with the severity of cognitive impairment. 69 patients with PTE and 71 patients with GE were examined. Clinical, psychometric, neurophysiological examination and genetic analysis by polymerase chain reaction for the rs 1126442 polymorphism of the *GRIN1* gene were carried out. In most cases, post-traumatic epilepsy manifests itself in the form of localized with the transition to secondary bilateral tonic-clonic seizures. When analyzing the data on cognitive scales, it was found that patients with GE and PTE had mild to moderate cognitive impairments. The severity of cognitive disorders depended on the type and frequency of epileptic seizures. Etiology, morphological changes, localization and type of pathological bioelectrical changes did not affect the degree of cognitive impairment. The rs 1126442 polymorphism of the *GRIN1* gene was also not associated with the severity of cognitive impairments according to the results of the MMSE scales, the FAB test, and The 5-Word test. Cognitive impairments in patients with epilepsy depend on the frequency and type of seizures, rationality of antiepileptic therapy, and the duration of the disease. The rs 1126442 polymorphism of the *GRIN1* gene is not associated with the severity of cognitive impairment in patients with PTE and GE.

Keywords: post-traumatic epilepsy, genetic epilepsy, cognitive impairment, rs 1126442 polymorphism of the *GRIN1* gene.

В настоящее время во всем мире наблюдается рост количества черепно-мозговых травм с последующим развитием посттравматической эпилепсии (ПТЭ). Особое внимание в определении качества жизни уделяется нарушению когнитивных функций. Известно, что негативное влияние на когнитивную сферу оказывают тип эпилептических приступов, их

частота, возраст дебюта эпилепсии, воздействие черепно-мозговой травмы (в случае ПТЭ), локально обусловленный характер эпилептогенного очага, многолетний прием противоэпилептических препаратов [1-3]. К наиболее значимым проявлениям когнитивной дисфункции при эпилепсии относятся снижение памяти и внимания, снижение скорости мыслительных процессов [4], которые часто являются основной причиной дезадаптации пациентов.

В основе эпилепсии и в развитии когнитивных нарушений могут лежать генетические и хромосомные аномалии, а также структурные изменения в мозге [5]. В настоящее время описано несколько сотен моногенных и полигенных синдромов, ассоциированных с развитием эпилепсии в сочетании с когнитивными нарушениями. Например, при синдроме Драве в развитии когнитивных нарушений играет роль каналопатия [5]. Важную роль в механизмах эпилептогенеза играют NMDA-рецепторы. NMDA-рецепторный комплекс состоит из двух NR1 и двух NR2 субъединиц, кодируемых генами *GRIN1* и *GRIN2A* [6, 7]. Ген *GRIN1*, кодирующий NR1 субъединицу NMDA-рецептора, участвует в процессах нейрональной возбудимости, синаптической пластичности, а также в формировании долговременной памяти [8].

Цель исследования: определить ассоциацию полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1* со степенью выраженности когнитивных нарушений у пациентов с посттравматической и генетической эпилепсией, провести сравнительный анализ когнитивного статуса у пациентов с изучаемыми формами эпилепсии.

Материалы и методы исследования. Обследованы 140 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет, средний возраст составил 38 лет [27,0; 48,0], 52 женщины и 88 мужчин. Всех испытуемых распределили на 2 группы: основную составили пациенты с посттравматической эпилепсией (n=69), группу сравнения представили пациенты, страдающие генетической формой (ГЭ) эпилепсии (n=71). В контрольную группу вошли здоровые лица без черепно-мозговой травмы в анамнезе (n=61). Исследуемые группы не различались по полу и возрасту.

Всем больным проводили комплексное клиническое обследование с оценкой неврологического статуса по общепринятой схеме. Когнитивные нарушения пациентов определялись при помощи краткой оценочной шкалы психического статуса (MMSE), батареи лобной дисфункции (FAB) и теста запоминания 5 слов. Проводилась оценка электроэнцефалографических данных для выявления эпилептиформной и пароксизмальной активности и нейровизуализационных исследований (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография).

Произведен забор биологического материала для проведения ПЦР (венозная кровь в объеме 5–7 мл в вакуумные пробирки, содержащие ЭДТА в качестве антикоагулянта). Для

генотипирования использовались образцы ДНК, выделенные из полученной крови. ПЦР проводили на детектирующем амплификаторе с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени с использованием готовых наборов праймеров и зондов (производства Thermo Fisher Scientific Applied Biosystems, США), где в качестве праймеров использованы участки ДНК гена *GRIN1* (rs 1126442).

Исследование проведено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной организации здравоохранения; на его проведение получено одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы STATISTICA 10 с применением описательной статистики, непараметрических методов (сопоставление независимых групп с использованием критерия Манна–Уитни). Анализ зависимостей осуществлялся с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Анализ ассоциаций количественных признаков с генотипом проведен с помощью программного обеспечения SNPstats (Institut Català d'Oncologia, Испания). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В структуре жалоб среди пациентов с ПТЭ и ГЭ основными являлись страх возникновения приступа, головные боли, снижение памяти, в меньшей степени пациенты указывали на снижение внимания, повышенную раздражительность и тревожность. При анализе осложнений, формирующихся в остром посттравматическом периоде у пациентов с ПТЭ, чаще всего выявлялись гематомы, преимущественно эпидуральной ($n=12$) и субдуральной ($n=13$) локализации, несколько реже встречались внутримозговые гематомы ($n=9$); в единичных случаях наблюдались проникающие ранения головного мозга ($n=1$), разможжения ($n=1$) вещества мозга, гигромы ($n=3$), которые, несомненно, могли принимать участие в формировании посттравматического эпилептогенного очага. В клинической картине у большей части пациентов с ПТЭ встречались фокальные припадки ($n=7$), фокальные приступы с переходом в билатеральные тонико-клонические ($n=52$), чуть реже наблюдались билатеральные тонико-клонические припадки ($n=17$), что можно объяснить локально-обусловленным характером эпилептогенного очага. У пациентов с генетической формой эпилепсии, в отличие от пациентов с ПТЭ, преобладали изолированные билатеральные тонико-клонические приступы ($n=53$). При сборе анамнеза установлено, что у большей части пациентов с диагнозом ПТЭ ($n=66$) и ГЭ ($n=51$)отягощенность по эпилептической болезни

отсутствовала. У пациентов с ГЭ наследственный фактор встречается чаще (n=14), чем у пациентов с ПТЭ (n=4).

При оценке неврологического статуса у половины (n=33) пациентов в основной группе неврологический дефицит не определялся. Однако у 20 пациентов имели место нарушения в двигательной сфере в виде левостороннего и правостороннего гемипареза, тетрапареза. Нарушение координации движений было представлено в виде атактического синдрома у 9 пациентов; нарушения речи в виде моторной и сенсомоторной афазии выявлены у 2 человек, у 1 пациента – признаки дизартрии. При оценке неврологического статуса у пациентов с верифицированным диагнозом ГЭ в большей части случаев (n=57) неврологических синдромов не было выявлено. Однако в связи с длительным стажем заболевания, высокой частотой эпилептических припадков, характеризующихся внезапными падениями с последующей травматизацией, у 2 пациентов имел место гемипарез, развившийся в результате черепно-мозговой травмы, полученной во время билатерального тонико-клонического приступа.

Большинство пациентов с ПТЭ и ГЭ получали противоэпилептическую терапию – 66 и 67 человек соответственно. Однако 3 пациента с ПТЭ и 4 пациента с ГЭ отказывались от приема антиконвульсантов, считая их неэффективными. Больным с ПТЭ лечение проводилось в режиме монотерапии (n=48) с использованием препаратов вальпроевой кислоты, карбамазепина, топирамата, леветирацетама, фенобарбитала и окскарбазепина. Большая часть пациентов с ГЭ также придерживалась монотерапии (n=52). Чаще всего назначались препараты вальпроевой кислоты, карбамазепина, леветирацетама, ламотриджина, окскарбазепина, клоназепама, топирамата и фенобарбитала. В связи с неэффективностью монотерапии у некоторой части пациентов с ПТЭ (n=18) и ГЭ (n=15) использована дуотерапия. Таким образом, проводимая антиэпилептическая терапия принципиально в исследуемых группах не отличалась (p=1,000 критерий Манна–Уитни).

Локализация и тип морфологических изменений головного мозга оценивались у 31 пациента с ПТЭ по данным КТ и МРТ, которые были проведены в остром и отдаленном периодах ЧМТ; а также у 57 пациентов с ГЭ, которые были проведены после дебюта заболевания либо при неэффективности проводимой терапии. По данным нейровизуализации у 10 пациентов с ПТЭ определялась корковая атрофия, реже выявлялись кистозные изменения (n=3), признаки наружной гидроцефалии, образованные в результате атрофии (n=5), дистрофические изменения (n=4), контузионно-геморрагические очаги в левой лобной доле (n=2), кистозно-глиозные изменения (n=3), признаки лейкоареоза (n=1), церебеллярная атрофия (n=1), гигрома (n=1) и последствия оскольчатых ранений (n=1). У большей части пациентов с ГЭ (n=37) структурных изменений головного мозга не определялось. У 7

пациентов выявлены кистозные изменения, у 3 человек – корковая атрофия, признаки наружной гидроцефалии обнаружены у 4 человек, латероventрикулоасимметрия – у 2 пациентов и дистрофические изменения – у 4 пациентов.

При анализе данных электроэнцефалографического исследования, проведенного в состоянии активного и пассивного бодрствования, обращает внимание регистрация нормальной биоэлектрической активности мозга у 30 пациентов с ПТЭ и у 21 пациента с ГЭ. В ряде случаев у пациентов с ПТЭ зафиксирована эпилептиформная активность в виде комплексов острая-медленная (ОМВ) в лобно-височных отведениях (n=2), в теменно-затылочно-височных отведениях (n=2), в лобно-центральных отведениях слева (n=5), пик-волновые комплексы в теменно-височных отведениях (n=2), комплексы «пик – волна» регистрировались бифронтально (n=2). У 2 пациентов зафиксирована эпилептиформная активность в лобных отведениях, сочетающаяся с феноменом вторичной билатеральной синхронизации. Во время ЭЭГ-исследования при проведении фотостимуляции у 1 пациента спровоцирован билатеральный тонико-клонический приступ с регистрацией иктального паттерна на электроэнцефалограмме. Также выявлялись признаки органических изменений вещества мозга в виде продолженной региональной медленноволновой активности в тета-диапазоне в лобных (n=10), в затылочных (n=1) отведениях, диффузная медленноволновая активность наблюдалась у 9 человек с ПТЭ. У больных с ГЭ регистрировались генерализованная эпилептиформная активность в виде комплексов ОМВ (n=6) и пик-волновых комплексов (n=6). У 4 человек обнаружены периодические региональные замедления в лобно-центральных отведениях. Пациенты с ГЭ оказались более чувствительными к проведению фотостимуляции, в ответ на которую регистрировались генерализованные разряды в виде пик-волновых комплексов. У пациентов с ГЭ регистрировались также типичные паттерны абсансов – комплексы «пик – волна» 2,5–3 Гц в секунду и комплексы «полипик – волна», указывающие на наличие миоклонических припадков.

При анализе данных когнитивных шкал выяснилось, что у пациентов с ГЭ и ПТЭ имелись нарушения, соответствующие легкой и умеренной степени выраженности (табл.).

Показатели когнитивного статуса у пациентов с посттравматической и генетической эпилепсией

Группы	MMSE (баллы)	FAB (баллы)	Тест запоминания 5 слов (баллы)
ПТЭ	28 [27;29]*	16 [14;17]*	8 [8;9]*
ГЭ	28[26;29]*	16 [13;18]*	9 [8;9]
Контроль	30 [30;30]	18[18;18]	10 [10;10]

Примечание: *– статистическая значимость различий с контрольной группой.

При анализе когнитивных функций по результатам шкал MMSE и FAB достоверной разницы показателей в группах среди пациентов с ПТЭ и ГЭ не выявлено ($p=0,496$ и $p=0,670$ соответственно). Однако при анализе результатов теста запоминания 5 слов когнитивные нарушения оказались более выражены в группе пациентов с ПТЭ, в отличие от пациентов с ГЭ ($p=0,03$). Когнитивные показатели по результатам рассматриваемых шкал у пациентов с эпилепсией оказались более выражены в сравнении с контрольной группой ($p=0,000000$). Установлено, что ранний возраст начала ГЭ имеет прямую корреляционную связь с выраженностью когнитивного дефицита по показателям MMSE ($r=0,262$, $p=0,017$). При анализе полученных результатов теста MMSE выявлено, что у пациентов с ГЭ при достижении стойкой ремиссии констатировались достоверно более высокие когнитивные показатели ($p=0,017$), чем у пациентов с частыми неконтролируемыми приступами. Однако контроль над приступами не оказывал влияния на балл когнитивного тестирования по шкале MMSE среди пациентов основной группы ($p=0,139$). У пациентов с ПТЭ и ГЭ, в клинической картине которых наблюдались частые приступы, по показателям теста запоминания 5 слов выявляется более выраженный когнитивный дефицит, чем у пациентов со стойкой ремиссией ($p=0,028$ и $p=0,011$ соответственно). Суммарный показатель по FAB-тесту среди пациентов с ПТЭ и ГЭ, в клинической картине которых преобладали билатеральные приступы, отмечались более низкие показателями по FAB-тесту и тесту запоминания 5 слов ($p=0,000000$ и $p=0,04$ соответственно). Однако при сравнении когнитивных показателей между собой достоверных различий не получено ($p>0,05$).

При оценке влияния интериктальной эпилептиформной активности на выраженность когнитивных нарушений нами получены следующие результаты. Показатели когнитивного тестирования не зависели от наличия эпилептиформной активности на ЭЭГ в интериктальном периоде в группах пациентов с ПТЭ по шкале MMSE ($p=0,153$), FAB-тесту ($p=0,362$), тесту запоминания 5 слов ($p=0,104$) и среди пациентов с ГЭ: MMSE ($p=1,0$), FAB ($p=1,0$), тесту запоминания 5 слов ($p=0,476$).

Генетическое исследование показало следующее распределение генотипов по полиморфизму rs 1126442 гена *GRIN1* среди пациентов с диагнозом ПТЭ. Частота встречаемости вариантного генотипа A/A составила 13%, гетерозиготного генотипа G/A – 46%, гомозиготного генотипа G/G – 41%. Среди пациентов с ГЭ преобладал гетерозиготный генотип G/A (48%) полиморфизма rs1126442 гена *GRIN1*, частота встречаемости вариантного генотипа A/A – 10%, гомозиготного генотипа G/G – 42%. В контрольной группе преобладал гомозиготный генотип G/G (69%) полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1*, частота встречаемости гетерозиготного генотипа G/A оказалась равной 23%, вариантного A/A – 8%.

При анализе частоты встречаемости аллелей среди обследуемых с ПТЭ, ГЭ и в контрольной группе наблюдалось преобладание аллеля G гена rs 1126442 гена *GRIN1* (64%, 66% и 80% соответственно).

С целью выявления зависимости носительства генотипов изучаемого полиморфизма гена *GRIN1* от выраженности когнитивных нарушений у пациентов с ПТЭ и ГЭ проведен анализ ассоциаций с использованием программы SNPstats. Данный анализ не показал наличия значимой ассоциации полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1* с выраженностью когнитивных дисфункций, выявляемых по шкалам MMSE, FAB-теста и теста запоминания 5 слов, у пациентов с посттравматической и генетической формами эпилепсии.

Таким образом, резюмируя полученные данные, можно констатировать наличие когнитивных нарушений легкой и умеренной степени выраженности у пациентов с посттравматической и генетической формами эпилепсии.

Результаты исследования показали зависимость выраженности когнитивных нарушений от вида, частоты возникновения припадка, отсутствия стойкой ремиссии. Наиболее негативный эффект в отношении нейродинамических (когнитивных) показателей оказывало наличие частых билатеральных тонико-клонических приступов. Отсутствие достоверной разницы выраженности когнитивных показателей между группами пациентов с ПТЭ и ГЭ по шкалам MMSE и FAB, а также с морфологическими и электроэнцефалографическими изменениями, выявленными при помощи дополнительных методов исследования, позволяет сделать заключение об отсутствии этиологического влияния на показатели когнитивного функционирования.

Проведенное в рамках нашего исследования генотипирование не выявило ассоциаций полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1* с показателями когнитивных шкал, следовательно, данная точечная мутация не оказывает значимого влияния на функцию памяти, внимания у пациентов с генетической и посттравматической эпилепсией.

Выводы

1. Посттравматическая эпилепсия в большинстве случаев клинически проявляется в виде локализованных с переходом во вторичные билатеральных тонико-клонических приступов.

2. Выявляемые когнитивные нарушения у пациентов с эпилепсией зависят от частоты и типа припадков, рациональности антиэпилептической терапии, длительности заболевания и отягощают течение эпилепсии.

3. Полиморфизм rs 1126442 гена *GRIN1* не ассоциирован с выраженностью когнитивных нарушений у пациентов с посттравматической и генетической эпилепсией.

Список литературы

- 1) Костылев А.А., Пизова Н.В., Пизов Н.А. Когнитивные нарушения при эпилепсии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. № 5 (4). С. 66-70. DOI: 10.14412/2074-2711-2013-2458.
- 2) Ларькин В.И., Степанов И.Н., Негрий Т.Н., Быструшкина А.И. Когнитивные расстройства при эпилепсии // Омский психиатрический журнал 2016. № 4. С. 5-11.
- 3) Муратов Ф.Х., Мухамеджанова Н.М., Рахимбаева Г.С. Клинико-нейропсихологический анализ состояния когнитивной сферы больных посттравматической эпилепсией // Русский журнал детской неврологии. 2010. № 2. С. 25-27.
- 4) Grevers E., Breuer L.E., Ijff D.M., Aldenkamp A. Mental slowing in relation to epilepsy and antiepileptic medication. Acta Neurol Scand. 2016. vol. 134. no. 2. P. 116-22. DOI: 10.1111/ane.12517.
- 5) Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеванием и лечением (обзор литературы и описания клинических случаев) // Русский журнал детской неврологии. 2017. № 12. С. 8-10. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-3-7-33.
- 6) Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И., Ананьева Т.В., Лукьянова Е.Г., Сушко Л.М., Прокопьева Н.П., Карпин С.Л., Осипова К.В., Айвазян С.О., Брюханова Н.О., Канивец И.В., Коновалов Ф.А., Толмачева Е.Р., Притыко А.Г. Редкие мутации при эпилептической энцефалопатии у детей: генотипофенотипические корреляции // Quantum satis. 2017. № 3-4. С. 41-55.
- 7) Begni S., Moraschi S., Bignotti S., Fumagalli F., Rillosi L., Perez J., Gennarelli M. Association between the G1001C polymorphism in the GRIN1 gene promoter region and schizophrenia. Biol. Psychiat. 2003. vol. 53. P. 617-619.
- 8) Скоморохова Е.Б. Метилирование CpG островка гена GRIN 1 в гиппокампе и костном мозге крыс с различной возбудимостью нервной системы при действии эмоционально-болевого стресса // Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2013. № 2. С. 693-694.