

На правах рукописи

Торшин Дмитрий Владимирович

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ

ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2021 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Федин Анатолий Иванович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Власов Павел Николаевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нервных болезней лечебного факультета

доктор медицинских наук, профессор

Котов Алексей Сергеевич

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», кафедра неврологии факультета усовершенствования врачей

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2021 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.09 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; и на сайт: <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета:

Доктор медицинских наук, профессор

А.Н. Боголепова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Эпилепсия, являясь системным патологическим функциональным состоянием головного мозга, не ограничивается четко локализованной зоной и характеризуется патологической подвижностью взаимосвязей в функциональной организации головного мозга [Карлов В.А., 1990, 2019; Bartolomei F., 2001; Spencer S.S., 2002; Van Dellen E., 2009; Aslan K. et al., 2010; Laufs H., 2012; Bartolomei F. et al., 2013; Braakman H.M., 2013; Tracy J.I., 2014].

Изучение природы этих функциональных связей не исключает наличие формы внутрицентральных отношений и интегративной деятельности нервной системы по принципу детерминанты [Крыжановский Г.Н., 1981], т.е. способности к навязыванию режима своей работы другим отделам головного мозга, что служит основой функциональной общемозговой дезинтеграции. Прогноз эпилепсии во многом определяется активностью системы антиэпилептической защиты и ее взаимоотношениями с эпилептической системой, а также зависит от базового функционального состояния мозга – баланса активирующих и дезактивирующих влияний [Карлов В.А., 2000, 2019].

Церебральные процессы, реализующие эпилептогенез, характеризуются нейрофизиологическими, а также биохимическими и структурными изменениями. В настоящее время выявлено, что одним из механизмов генерации эпилептического приступа (как и его следствием), является избыточная активация свободных радикалов и перекисного окисления липидов с истощением ферментативных структур антиоксидантной защиты и активацией прооксидантных систем [Крыжановский Г.Н., 1983; Федин А.И., 2002; Саватеев А.В. и др., 2003; Липатова Л.В. и др., 2017]. Биохимические исследования эпилептического очага свидетельствуют о резком увеличении энергетического метаболизма во время приступа, что приводит к образованию большого количества активных форм кислорода, для превращения которых в безопасные неактивные соединения требуется активация антиоксидантной системы организма [Карлов В.А., 2000].

Уровень свободнорадикальных процессов в крови больных эпилепсией не является постоянным и зависит от длительности заболевания, разновидности приступов и некоторых других параметров [Никушкин Е.В., 1991].

Значительное количество экспериментальных работ показывают, что окислительный стресс стимулирует прогрессирование эндотелиальной дисфункции [Ohara Y. et al, 1993; Keane J.F. et al., 1995; Ross R., 1999; Heitzer T. et al., 2001; Taddei S. et al., 2003]. Дисфункция сосудистого эндотелия является одним из универсальных механизмов патогенеза различных заболеваний [Федин А.И. и др., 2012; Perticone F. et al., 2001; Yang Z. et al., 2006]. Эндотелиальная дисфункция не только способствует формированию и прогрессированию того или иного патологического процесса, но и само заболевание нередко усугубляет эндотелиальное повреждение [Новикова Н.А., 2005; Taddei S. et al., 1997].

Установлено, что эпилептические приступы приводят к длительной потере вазодилатирующей функции эндотелия сосудов головного мозга [Parfenova H. et al., 2010]. Приступ-индуцированное отщепление эндотелия от сосудов головного мозга приводит к устойчивой их потере эндотелий-зависимой вазодилататорной функции в отдаленном после эпилептического приступа периоде. Полученные данные однозначно указывают на устойчивую постиктальную общую дисфункцию церебральных сосудов, которая может приводить к нарушению ауторегуляции и неадекватному кровоснабжению головного мозга, потенциально усугубляя долгосрочный повреждающий эффект эпилептических приступов на функциональное состояние мозга.

Таким образом, при эпилепсии вовлекаются в патологический процесс функциональные связи различных отделов головного мозга, что сопровождается нарушением процессов свободнорадикального окисления и повреждения сосудистого эндотелия. Приведенные данные получены в основном в эксперименте и не изучены в клинической практике. Изучение взаимосвязи вышеперечисленных процессов у больных с эпилепсией имеет большое значение и поможет улучшить результаты лечения и их качество жизни.

Цель исследования. Целью исследования является изучение окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции при фокальной криптогенной и симптоматической эпилепсии в молодом возрасте.

Задачи исследования:

1. Изучение функциональных связей головного мозга на разных этапах течения эпилепсии.

2. Исследование маркеров окислительного стресса у больных на начальном этапе заболевания, а также с длительным течением эпилепсии при клинической ремиссии и резистентных приступах.

3. Оценка состояния сосудистого эндотелия у больных на начальном этапе заболевания, а также с длительным течением эпилепсии при клинической ремиссии и резистентных приступах.

4. Изучение корреляции между маркерами окислительного стресса, показателями функции сосудистого эндотелия и функциональными связями головного мозга.

Научная новизна. Впервые изучена взаимосвязь между уровнем общей антиоксидантной активности плазмы, состоянием сосудистого эндотелия и функциональным состоянием головного мозга у пациентов молодого возраста с фокальной криптогенной и симптоматической эпилепсией на начальном этапе заболевания, а также при длительном течении при клинической ремиссии и резистентных приступах.

Оценена степень функциональных связей между различными отделами головного мозга у пациентов молодого возраста с фокальной криптогенной и симптоматической эпилепсией на разных этапах течения заболевания.

Определена выраженность активности свободнорадикальных процессов у пациентов молодого возраста с фокальной криптогенной и симптоматической эпилепсией на разных этапах течения заболевания.

Установлен характер изменений сосудистого эндотелия у данной категории пациентов.

Практическая значимость работы. Выявлено, что у пациентов молодого возраста при фокальной криптогенной и симптоматической эпилепсии, на протяжении всего периода заболевания, начиная с первых приступов, вне зависимости от течения (клиническая ремиссия или резистентная форма), наблюдаются изменения свободнорадикальных процессов. Концентрация восстановленных SH-групп и уровень общей антиоксидантной активности плазмы крови максимально снижены при первых приступах, в то время как общая супероксид-перехватывающая активность плазмы минимальна при клинической ремиссии. Данный факт свидетельствует о необходимости осуществления коррекции свободнорадикальных нарушений уже при первых приступах и в дальнейшем на протяжении всего периода заболевания. Несмотря на отсутствие

эпилептических приступов на стадии клинической ремиссии также важно проведение данной коррекции.

Полученные изменения состояния функции эндотелия крупных мышечных артерий, начиная с первых дней заболевания, а также сосудов микроциркуляторного русла у пациентов после единичных приступов и резистентных к лечению, свидетельствуют о необходимости использования лекарственных средств, влияющих на функцию эндотелия с первых дней заболевания.

Учитывая, что эпилепсия сопровождается снижением функциональных связей между различными отделами головного мозга с максимальным ослаблением после первых эпилептических приступов и тенденцией к их восстановлению при благоприятном течении, метод когерентного анализа ЭЭГ при эпилепсии может быть использован для динамического контроля оценки эффективности лечения и течения заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Фокальная симптоматическая и криптогенная эпилепсия в молодом возрасте характеризуется уменьшением функциональных внутрислоушарных связей в лобных и лобно-затылочных отделах и межполушарных – в лобных отделах.

2. Фокальная симптоматическая и криптогенная эпилепсия в молодом возрасте характеризуется изменениями свободнорадикальных процессов с момента развития первых приступов и на протяжении всего заболевания вне зависимости от характера течения.

3. Течение фокальной симптоматической и криптогенной эпилепсии в молодом возрасте сопровождаются изменениями состояния функции эндотелия крупных мышечных артерий в начальном периоде заболевания; сосудов микроциркуляторного русла – у пациентов, резистентных к лечению.

4. Существует корреляционная зависимость показателей когерентности ЭЭГ от уровня общей антиоксидантной активности, что подтверждает вовлеченность окислительного стресса и истощения антиокислительного потенциала в формирование нейрофизиологических нарушений.

Степень достоверности определяется репрезентативностью выборки пациентов, наличием контрольных групп, объективными методами исследования, методами статистической обработки. Сформулированные в диссертации выводы, положения и

рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа выполненных исследований.

Личный вклад автора в исследование. Лично автором проведены неврологические обследования пациентов, контроль уровня артериального давления, видео-ЭЭГ мониторинг, изучение функции сосудистого эндотелия с использованием фотоплетизмографического метода неинвазивным диагностическим аппаратно-программным комплексом «АнгиоСкан-01». Осуществлялась интерпретация результатов лабораторных исследований, результатов МРТ головного мозга; ЭЭГ, статистическая обработка и анализ полученных в ходе исследования данных. Работа выполнена на базе кафедры неврологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России под руководством и при непосредственной методической и консультативной помощи научного руководителя, заведующего кафедрой профессора А.И.Федина.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 3 публикации в изданиях, рецензируемых ВАК РФ и 3 публикации в изданиях, индексируемых в международной библиографической базе SCOPUS.

Апробация. Диссертационная работа рекомендована к защите на научно-практической конференции сотрудников кафедры неврологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врачей неврологических отделений ГБУЗ "Городской клинической больницы №13" Департамента здравоохранения г. Москвы и Центра неврологии и эпилептологии Центральной клинической больницы Российской академии наук, 02.02.2021 года, протокол № 86. Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на 9 межвузовской конференции молодых врачей-исследователей, посвященной профессору И.И. Чукаевой "Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний" (г. Москва, 2018г); научной сессии молодых ученых, XV Междисциплинарной конференции «Вейновские чтения» (г. Москва, 2019 г.); XI Всероссийском съезде неврологов и IV конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (г. Санкт-Петербург, 2019 г.), Пятнадцатом международном междисциплинарном конгрессе: Нейронаука для медицины и психологии. Научная школа "Достижения междисциплинарной нейронауки в XXI веке"(г. Судак, 2019 г.).

Внедрение в практику. Полученные результаты внедрены в практику работы неврологических отделений ГБУЗ "Городской клинической больницы №13" Департамента здравоохранения г. Москвы и Центра неврологии и эпилептологии Центральной

клинической больницы Российской академии наук, используются в педагогическом процессе, лекциях и практических занятиях при подготовке слушателей на кафедре неврологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами и 48 рисунками.

Набор материала осуществлялся в период с 2016 по 2020 г. в неврологическом отделении № 1 ГКБ № 13, во втором неврологическом отделении АНО ЦКБ Святителя Алексия, в Центре неврологии и эпилептологии Центральной клинической больницы Российской академии наук. Диссертационная работа выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика исследования. Исследованию подлежали пациенты с симптоматической и криптогенной фокальной эпилепсией молодого возраста, в соответствии с классификацией возрастов ВОЗ, от 19 до 44 лет. Эпилепсия диагностировалась в соответствии с критериями Международной противоэпилептической лиги и Международного бюро по борьбе с эпилепсией [Fisher, R.S., 2005].

Исследование состояло из 4 этапов. На I этапе осуществлялось изучение когерентного анализа электроэнцефалограммы (ЭЭГ) у 110 человек, разделенных в 3 группы, состоящих из пациентов с дебютом эпилепсии – после первых приступов (20 человек), пациентов с ремиссией эпилептических приступов в течение года и более с возможным сохранением эпилептической активности на ЭЭГ (35 человек), резистентных к лечению пациентов с эпилепсией (35 человек) и 20 человек контрольной группы, которую составляли практически здоровые добровольцы. На II этапе проводилось изучение окислительного стресса у данных пациентов. III этап диссертационной работы включал в себя оценку состояния сосудистого эндотелия в аналогичных группах больных с эпилепсией, из которых после первых эпилептических приступов было включено 19 пациентов, из группы с ремиссией приступов 21 человек и из группы с резистентностью приступов 22 человека. Группу контроля составили 20 практически здоровых людей (новые пациенты). На IV этапе исследования проводился корреляционный анализ между когерентностью ЭЭГ, маркерами окислительного стресса и показателями эндотелиальной дисфункции.

В соответствии с рекомендациями Консенсуса специализированной рабочей группы комиссии по стратегии лечения Международной противоэпилептической лиги (2010), к резистентной эпилепсии отнесены случаи при неэффективности применения препаратов первого ряда при монотерапии или при комбинированном лечении» [Kwan P. et al., 2010].

Включению в исследование не подлежали больные с эпилепсией, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения; с уровнем холестерина крови $>5,2$ ммоль/л и/или триглицеридов $>2,3$ ммоль/л; при наличии артериальной гипертензии, сахарного диабета; употребляющие препараты, влияющие на функцию эндотелия и тонус артерий.

Методы обследования больных. Все пациенты были обследованы в соответствии со стандартной схемой, включающей в себя сбор анамнеза, проведение неврологического осмотра, соматическое обследование, лабораторное исследование крови с определением содержания холестерина, триглицеридов, глюкозы, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, ЭЭГ, при необходимости видео-ЭЭГ-мониторинг. Проведение ЭЭГ и изучение когерентного анализа выполнялось на 16-канальном электроэнцефалографе «Нейрон-спектр».

Когерентный анализ ЭЭГ. Взаимосвязи частотных составляющих ЭЭГ в тета-, альфа- и бета-диапазонах в лобных и лобно-затылочных областях были исследованы с помощью метода вычисления когерентности. Оценке подвергались участки фоновой записи, свободной от артефактов и эпилептической активности.

Функция (коэффициент) когерентности $\gamma^2(f)$ процессов $x(t)$ и $y(t)$ определяется по формуле:
$$\gamma^2(f) = \frac{(A_x(\omega)A_y(\omega))^2}{A_x^2(\omega)A_y^2(\omega)},$$

где $A_x(\omega)$ – комплекснозначный амплитудный спектр временного процесса $x(t)$;

$A_y(\omega)$ – комплекснозначный амплитудный спектр временного процесса $y(t)$;

ω – частота.

Изучались межполушарные связи между симметричными участками лобных областей левого и правого полушарий (Fp1 – Fp2), а также продольные внутриполушарные связи между различными участками лобных областей (Fp1 – F3 и Fp2 – F4) внутри левого и правого полушарий соответственно и между лобными и затылочными отведениями (Fp1 – O1 и Fp2 – O2). Пакет компьютерных программ «Нейрон-спектр» использовался для определения коэффициента когерентности.

Изучение окислительного стресса. Определение содержания ТБК-активных продуктов плазмы крови основано «на способности гидроперекисей липидов при инкубации при $t = 90-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ разлагаться до ТБК-активных продуктов, которые взаимодействуют с тиобарбитуровой кислотой (ТБК). Интенсивность окраски образовавшегося окрашенного комплекса пропорциональна концентрации ТБК-активных продуктов и может определяться спектрофотометрически путем поглощения монохроматического излучения определенной длины волны.

Исследование концентрации восстановленных тиоловых групп (SH-) осуществлялось спектрофотометрическим методом при измерении оптической плотности при длине волны 412 нм.

Изучение общей антиоксидантной активности плазмы осуществлялось методом хемилюминесценции (ХЛ) с применением полуавтоматического «12-кюветного аппаратно-программного комплекса хемилюминометр «Lum – 1200» (Россия), в качестве активатора использовали люминол.

Стандартный образец содержал: 10 мМ боратного буфера (рН 9,0), 10 мкМ люминола, 100 мкл плазмы, разбавленной в 100 раз, 10 мкМ водорастворимого азоинициатора ААРН. Общий объем пробы составлял 1000 мкл. Реакцию запускали добавлением 10 мкМ ААРН (2,2'-Azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride). Измеряли интеграл спектра хемилюминесценции (ХЛ) (светосумму) в интервале времени с 0 по 12 минуты. Далее рассчитывалась площадь подавления ХЛ (ΔS) – разность светосуммы контрольного (без плазмы) и опытного (с плазмой) образца в период измерения с 0 по 12 минуту. Длительность измерения составляла 16 минут». Величина ΔS прямо пропорциональна объему добавленной в образец плазмы крови в исследуемом нами диапазоне объемов и линейно зависит и от количества содержащихся в плазме антиоксидантных соединений.

Для измерения активности общей супероксиддисмутазы в плазме крови использовался «колориметрический метод с использованием набора реагентов Superoxide Dismutase Assay Kit (Cayman Chemical, США), каталожный номер 706002.

Определение активности каталазы в плазме крови производилось на базе «колориметрического метода с использованием набора реагентов Catalase Assay Kit (Cayman Chemical, США), каталожный номер 707002.

Состояние сосудистого эндотелия оценивалось при помощи фотоплетизмографического метода неинвазивным диагностическим аппаратно-программным комплексом «АнгиоСкан-01» («Фитон»).

При проведении контурного анализа измерялась частота пульса (ЧП), индекс жесткости (SI), характеризующий вязко-эластичные свойства крупных проводящих артерий, индекс отражения (RI), свидетельствующий о состоянии тонуса мелких резистивных артерий; индекс аугментации, нормализованный для ЧП равной 75 в минуту (A_{Ip75}), определяется жесткостью стенки аорты, центральное систолическое давление (SPa, величина систолического давления в проксимальном отделе аорты). При проведении окклюзионной пробы оценивали состояние функции эндотелия: индекс окклюзии, отражающий влияние синтезированного в ходе теста монооксида азота (NO) на гладкие мышцы артериальной стенки мелких резистивных артерий и артериол, а также сдвиг фаз, определяющий влияние NO на гладкомышечные клетки артериальной стенки крупных мышечных артерий».

Статистические подходы, используемые в исследовании. Полученные результаты обрабатывались с помощью программ Excel (Microsoft Office) и STATISTICA версия 6, StatSoft Corporation (USA). Для анализа различий количественных признаков в трех и более несвязанных группах использовался статистический критерий Краскелла – Уоллиса ANOVA, в двух несвязанных группах применялся критерий Манна – Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические проявления эпилепсии в исследованных группах

Пациенты с эпилепсией в молодом возрасте распределены в 3 группы: с дебютом эпилепсии после первых эпилептических приступов (1-я группа), с ремиссией эпилептических приступов в течение года и более с возможным сохранением эпилептической активности на ЭЭГ (2-я группа) и резистентной эпилепсией с частотой вторично-генерализованных приступов от 4 в год до 1-2 в неделю, фокальных – от 2 в неделю до 5 в день (3-я группа). Общее количество эпилептических приступов в 1-й группе не превышало пяти, причем в это число входили приступы, наблюдавшиеся по 2-3

в течение одного дня. Давность развития приступов на момент включения в исследование составляла не более 0,5 года.

Средняя длительность заболевания в группе пациентов с ремиссией приступов составляла 12 лет, с эпилептическими приступами, резистентными к лечению – 19 лет.

Распределение больных по полу и среднему возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение обследованных больных по полу и возрасту

Группы пациентов	Общее число	Мужчины	Женщины	Средний возраст (лет)
Дебют эпилепсии	20	12	8	29,4
Ремиссия эпилептических приступов	35	18	17	32,8
Резистентная эпилепсия	35	16	19	35,2
ВСЕГО	90	46	44	32,2

В таблице 2 представлена этиология симптоматической эпилепсии в трех группах больных. Ведущим этиологическим фактором при симптоматической эпилепсии во всех исследуемых группах являлась черепно-мозговая травма (ЧМТ). В 1-й группе ЧМТ являлась единственным этиологическим фактором.

Таблица 2. Этиологические факторы симптоматической эпилепсии (n=42)

Этиологические факторы	1-я группа n (%)	2-я группа n (%)	3-я группа n (%)
ЧМТ	5 (100%)	11 (73,3%)	19 (86,5%)
Последствия нейроинфекции	–	2 (13,3%)	1 (4,5%)
Опухоль головного мозга	–	1 (6,7%)	1 (4,5%)
Дисгенезии мозга	–	1 (6,7%)	–
Мезиальный темпоральный склероз	–	–	1 (4,5%)

Клинические формы эпилептических приступов в 3 группах больных показаны в таблице 3.

Таблица 3. Клинические формы эпилептических приступов

Характеристики		1 группа n =20	2-я группа n =35	3 группа n =35	Всего
Вид приступов	Фокальные без нарушения сознания	1	2	—	3
	Фокальные с нарушенным сознанием	—	3	2	5
	Билатеральные тонико-клонические с фокальным началом	17	20	7	44
	Полиморфные приступы	2	10	26	38

Эпилептический очаг чаще локализовался в лобных и височных долях мозга: примерно в равной степени в 1-й и 3-й группах больных, во 2-й группе превалировал в лобной доле почти в 2 раза по сравнению с височной (рис.1.).

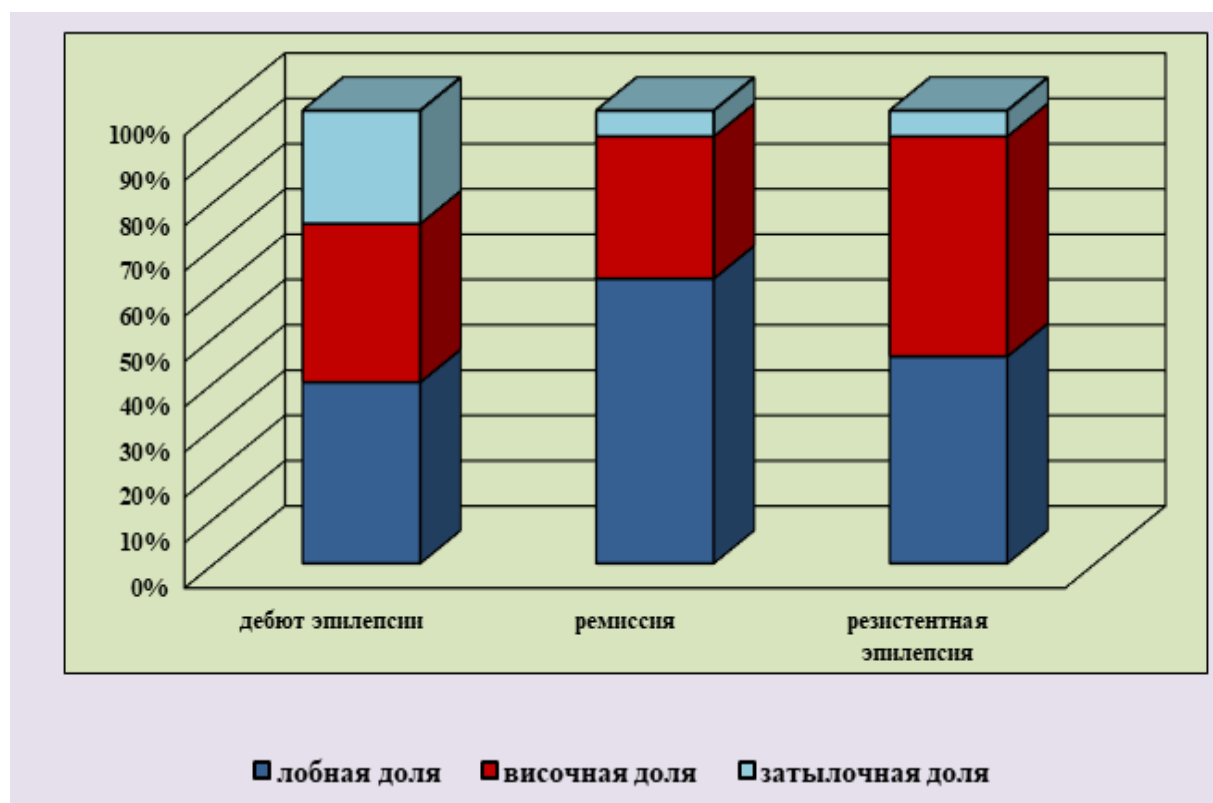


Рис. 1. Локализация эпилептических очагов в исследуемых группах.

При ремиссии эпилептических приступов очаг локализовался в 60% случаев правом и в 40% - левом полушарии головного мозга, в то время как при резистентном течении более, чем у 65% пациентов отмечалась левосторонняя локализация очага.

Пациенты 1-й группы противоэпилептическую терапию не получали, при ремиссии эпилептических приступов получали противоэпилептические препараты в виде моно- и политерапии (60% и 40% соответственно), при резистентной эпилепсии в подавляющем большинстве назначались два и три противоэпилептических препарата (75%). В 2-й группе среди назначений преобладали препараты вальпроевой кислоты (50% пациентов). В 3-й группе большинство пациентов принимали препараты вальпроевой кислоты, карбамазепин и леветирацетам. Реже использовались также ламотриджин, лакосамид, топирамат и фенobarбитал.

Когерентный анализ ЭЭГ в исследуемых группах

Значения коэффициентов когерентности определялись в следующих частотных диапазонах: тета-ритм с частотой колебаний от 4 до 7 Гц, альфа-ритм - 8–13 Гц и бета-ритм — 14–30 Гц.

Коэффициенты когерентности по тета-ритму у пациентов с эпилепсией и в контрольной группе приведены в таблице 4.

Таблица 4. Коэффициенты когерентности по тета-ритму

Отведения	Группа контроля Me [LQ; UQ]	Дебют эпилепсии Me [LQ; UQ]	Ремиссия эпилептических приступов Me [LQ; UQ]	Резистентная эпилепсия Me [LQ; UQ]	P
Fp ₁ - Fp ₂	0,86[0,85;0,87]	0,67[0,59;0,75]	0,58[0,48;0,69]	0,64[0,52;0,75]	< 0,05
Fp ₁ - F ₃	0,96[0,95;0,97]	0,75[0,69;0,83]	0,78[0,69;0,85]	0,83[0,74;0,90]	< 0,05
Fp ₁ - O ₁	0,37[0,36;0,38]	0,23[0,20;0,26]	0,24[0,18;0,32]	0,25[0,18;0,33]	< 0,05
Fp ₂ - F ₄	0,97[0,97;0,98]	0,69[0,58;0,78]	0,80[0,73;0,88]	0,76[0,66;0,86]	< 0,05
Fp ₂ - O ₂	0,38[0,37;0,39]	0,15[0,12;0,23]	0,24[0,17;0,32]	0,21[0,19;0,30]	< 0,05

Обозначения: Me – медиана, LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль.

Приведенные показатели свидетельствуют о том, что при эпилепсии во всех трех группах в исследуемых областях головного мозга значения коэффициентов когерентности были ниже по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Данный факт свидетельствует о снижении как внутрислоушарных, так и межполушарных связей при эпилепсии в обследованных группах больных.

Анализ внутрислоушарных взаимодействий выявил определенную закономерность по тета-ритму в группах больных с эпилепсией в правом полушарии головного мозга.

Максимальное снижение коэффициентов когерентности отмечено в группе с дебютом эпилепсии, в то время как наименьшее – при ремиссии эпилептических приступов. Данная закономерность наблюдается как для пары отведений в лобных областях $Fp_2 - F_4$ (рис. 2), так и лобно-затылочных $Fp_2 - O_2$. Различия между данными группами по тета-ритму достоверны ($p < 0,05$).

По альфу- и бета-ритмам между всеми исследуемыми отведениями, как и в случае тета-ритма, выявлено статистически значимое снижение когерентности в группах больных с эпилепсией по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Для правого полушария головного мозга также характерны наиболее низкие значения коэффициентов когерентности по альфа- и бета-ритмам в группе больных с дебютом эпилепсии и наиболее высокие при ремиссии эпилептических приступов ($p < 0,05$).

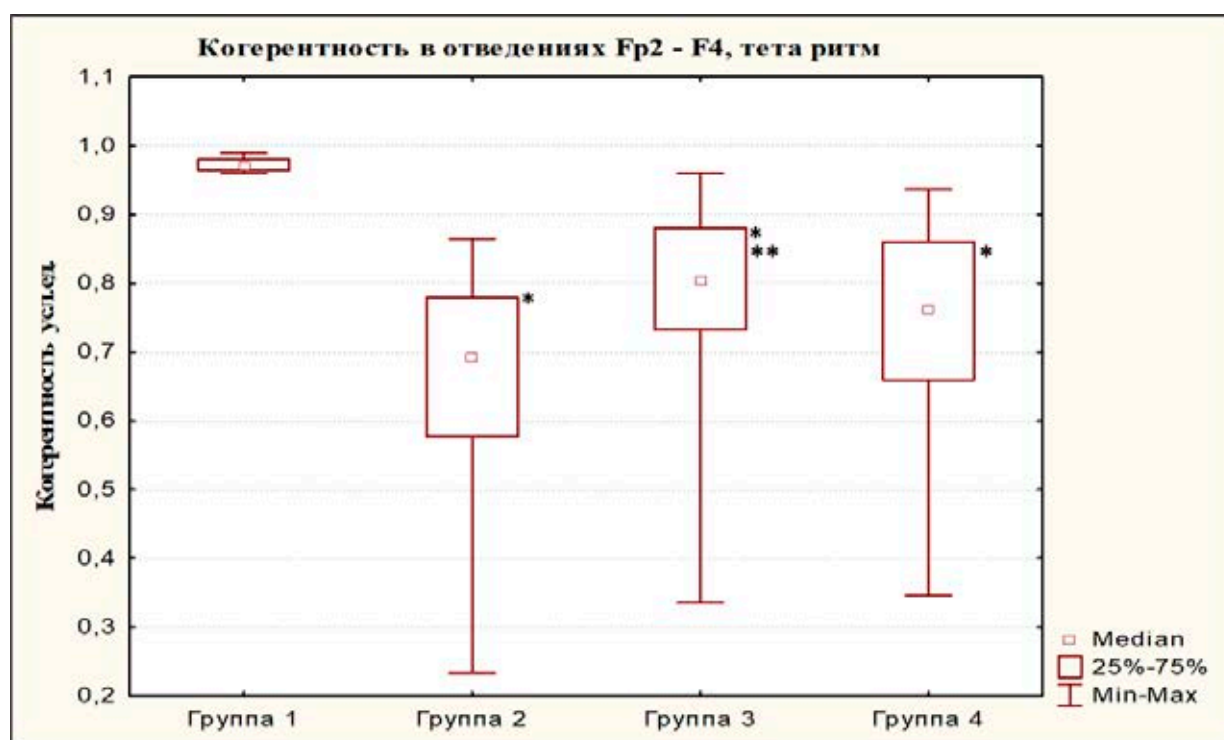


Рис. 2. Коэффициенты когерентности по тета-ритму в лобных отведениях правого полушария мозга.

Обозначения: * – $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой; ** – $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с группой с дебютом эпилепсии.

1-группа - контрольная, 2 группа – дебют эпилепсии; 3 группа – ремиссия эпилептических приступов; 4 группа - резистентная эпилепсия

В соответствии с вышеизложенными данными, можно заключить, что течение фокальной симптоматической и криптогенной эпилепсии сопровождается разобщенностью межполушарных функциональных связей между лобными корковыми областями и

внутриполушарных – в лобных и лобно-затылочных областях по тета-, альфа- и бета-ритмам. Данные изменения обнаруживаются уже при первых проявлениях заболевания, сохраняясь также при ремиссии эпилептических приступов.

Полученное нами снижение функциональных связей в группах больных с эпилепсией может являться отражением нарушения функционального состояния мозга при эпилепсии в результате появления патологических межнейронных взаимосвязей [Harmony T. et al., 1994; Takigawa M. et al., 1996]. В то же время, выявленные нами более высокие значения коэффициентов когерентности при ремиссии эпилептических приступов, могут отражать работу антиэпилептической системы, направленную на подавление распространения эпилептической активности [Морозова М.А., 2007].

Биохимические маркеры окислительного стресса у пациентов с фокальной эпилепсией в молодом возрасте

Содержание ТБК-активных продуктов в сыворотке крови не выявило достоверных отличий между группами больных с эпилепсией и контрольной группой ($p > 0,05$). Также достоверно не отличались между собой концентрации ТБК-активных продуктов в группах с эпилепсией при попарном сравнении с использованием статистического критерия Манна–Уитни ($p = 0,05$).

Содержание восстановленных тиоловых (сульфгидрильных) SH-групп отражает концентрацию восстановленного глутатиона – одной из важнейших молекул, содержащих SH-группы, и составляющей большую часть низкомолекулярных тиолов в клетках мозга. В таблице 5 представлены результаты расчета содержания SH-групп.

Таблица 5. Содержание восстановленных тиоловых групп в сыворотке крови при эпилепсии, мМ

Группы пациентов	Me	LQ	UQ
Дебют эпилепсии	0,29	0,26	0,31
Ремиссия эпилептических приступов	0,24	0,22	0,29
Резистентная эпилепсия	0,27	0,24	0,29
Контрольная группа	0,41	0,37	0,51

Обозначения: Me – медиана, LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при эпилепсии во всех трех группах наблюдается уменьшение количества восстановленных тиоловых групп по

сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Данный факт может свидетельствовать о повышенной окисленности белков, и, как следствие, снижении их функциональной активности, истощении антиоксидантной защиты клеток, в том числе нейронов, в условиях окислительного стресса.

Среди пациентов с эпилепсией установлено наибольшее содержание тиоловых групп при дебюте эпилепсии. Разница по содержанию SH-групп между пациентами с дебютом заболевания и группой с ремиссией эпилептических приступов достоверна, $p = 0,043$. Также достоверны отличия ($p = 0,049$) между группой с дебютом эпилепсии и пациентами с фармакорезистентной формой заболевания.

Можно предположить, что при прогрессировании заболевания нарастает степень окислительного повреждения тиол-содержащих соединений, которым принадлежит ведущая роль в защите белков клетки от окислительного стресса путем восстановления их дисульфидных групп.

Общая антиоксидантная активность сыворотки крови, о которой судили по площади подавления (ΔS) хемилюминесценции, также оказалась достоверно ниже в группах пациентов с эпилепсией по сравнению с контролем ($p = 0,008$), рис 3.

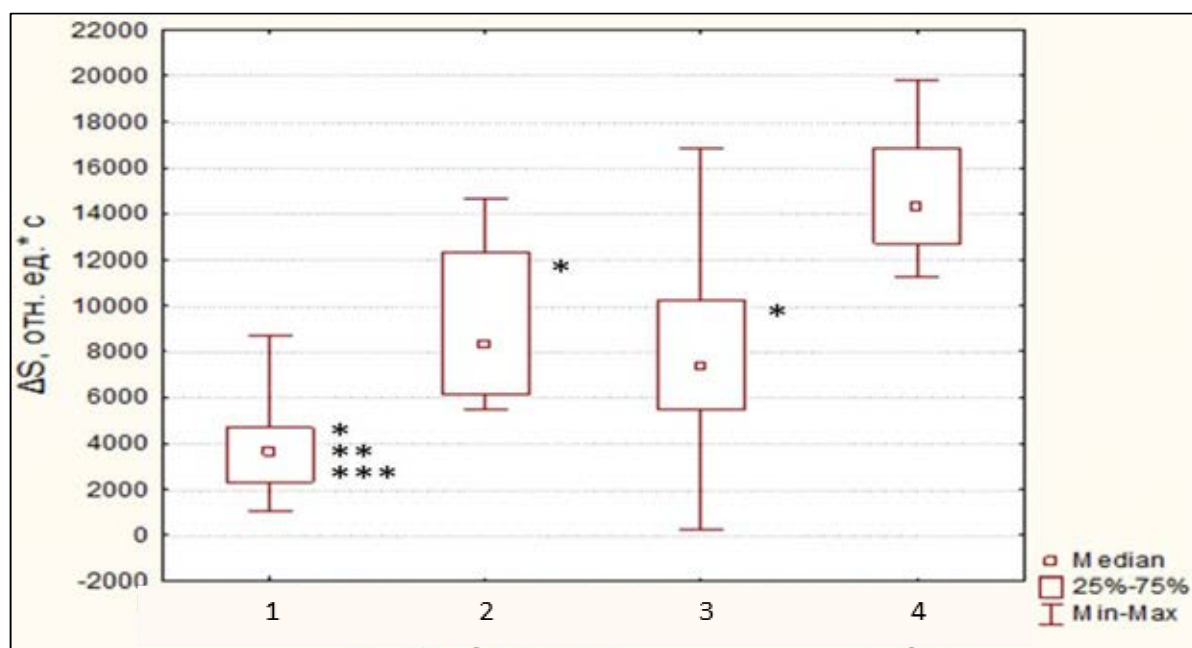


Рис. 3. Площадь подавления ХЛ (отн. ед.*с).

Обозначения: 1 группа-дебют эпилепсии, 2-ремиссия эпилептических приступов, 3 – резистентная эпилепсия; 4 – контрольная группа

* – $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой; ** – $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с ремиссией эпилептических приступов; *** – $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с резистентной эпилепсией.

Сравнивая между собой группы больных с эпилепсией, обращает внимание достоверно более низкие значения площади подавления при дебюте эпилепсии в отличие от ремиссии эпилептических приступов ($p = 0,0001$) и резистентной эпилепсии ($p = 0,009$). Подобные соотношения могут иметь следующие объяснения:

1) При первых клинических проявлениях заболевания пациенты, как правило, не получают никакого лечения, способного повлиять на процессы окислительного стресса.

2) На стадии дебюта эпилепсии не успевают сработать компенсаторные механизмы, способные активировать антиоксидантные системы организма.

Для понимания вклада в общую антиоксидантную активность мочевой кислоты, билирубина, сывороточного альбумина и мочевины, мы проанализировали их содержание в плазме крови. Концентрации данных биохимических показателей в плазме крови пациентов с эпилепсией оказались в рамках референсных значений, в результате чего можно заключить, что изменения общей антиоксидантной активности обусловлены изменением уровня низкомолекулярных тиолов плазмы (цистеин, восстановленный глутатион и др.).

Общая супероксид-перехватывающая активность плазмы. Полученные результаты исследования демонстрируют достоверно более низкие значения общей супероксид-перехватывающей активности у больных с эпилепсией по сравнению с соответствующими величинами здоровых людей, $p < 0,05$, приведенных в соответствии с литературными источниками [Полунина О.С., 2016].

При попарном сравнении общей супероксид-перехватывающей активности в группах больных с эпилепсией выявлены значительные отличия между группой больных с ремиссией эпилептических приступов и дебютом эпилепсии ($p = 0,041$), а также между группой больных с ремиссией эпилептических приступов и фармакорезистентными приступами ($p = 0,003$). В группе с ремиссией эпилептических приступов значения общей супероксид-перехватывающей активности были минимальными.

Активность каталазы в группах больных с эпилепсией достоверно снижена по сравнению с нормальными значениями в литературных источниках [Бойко А.С., 2016]. Отличия достоверны ($p < 0,05$) между всеми группами больных с эпилепсией и группой нормы. Отличий в активности каталазы между группами пациентов с эпилепсией выявлено не было, ($p > 0,05$).

Состояние сосудистого эндотелия у пациентов с фокальной эпилепсией в молодом возрасте

Состояние сосудистого эндотелия изучено у 19 больных 1-й, 21 – 2-й и 22 – 3-й группы, а также у 20 практически здоровых лиц.

В контрольной группе показатели структурно-функционального состояния сосудистой стенки не отличались от референсных значений (таблица 6). У пациентов с эпилепсией изучение показателей контурного анализа «АнгиоСкана 01» не выявило существенных различий между тремя группами пациентов с эпилепсией. Жесткость сосудистой стенки крупных проводящих артерий и аорты у пациентов с эпилепсией не отличается от нормы (референсные пределы SI составляют от 5 до 8 м/сек).

Таблица 6. Структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у пациентов с эпилепсией молодого возраста

Показатели	Группы			
	Контрольная	Дебют эпилепсии	Ремиссия эпилептических приступов	Резистентная эпилепсия
	Me[LQ; UQ]			
SI, м/с	6,7 [6,3; 7,0]	7,3 [6,6; 7,9]	7,4 [6,9; 7,7]	7,4 [7,1; 7,8]
RI, %	22,5 [15,5; 26,3]	23,4 [18,8; 29,4]	26,9 [23,8; 34,7]	26,2 [19,4; 39,8]
Spa, мм рт. ст.	130 [125; 150]	112 [107; 119]	118 [109; 119]	115,5 [109; 120]
Индекс окклюзии	2,6 [2,1; 3,0]	1,7 [1,4; 2,8] *	2,0 [1,6; 2,6]	1,9 [1,6; 2,7] *
Сдвиг фаз, мс	12 [11,1; 13,1]	6,4 [4,2; 9,4] **	4,7 [3,6; 8,5] **	7,5 [6,3; 10,5]**;#

Обозначения: SI – индекс жесткости; RI – индекс отражения; Spa – центральное систолическое давление, Me – медиана, LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль; * – достоверность различий по сравнению с контролем, $p < 0,05$; ** – достоверность различий по сравнению с контролем, $p < 0,001$; # – достоверность различий по сравнению с ремиссией эпилептических приступов, $p < 0,05$.

Индекс отражения (RI), определяемый как процентное отношение максимальной амплитуды отражённой волны к максимальной амплитуде прямой волны, характеризует состояние тонуса мелких мышечных артерий. Он также не превышал нормальных значений (соответствовал не более 30%). Не выявлено достоверных отличий по центральному систолическому давлению по сравнению с контрольной группой, $p > 0,05$.

Проведение окклюзионной пробы предполагает резкое увеличение скорости потока крови после восстановления кровотока в окклюзированной конечности, что сопровождается активацией продукции монооксида азота эндотелиальными клетками.

Прирост амплитуды пульсовой волны после проведения окклюзионной пробы определяется снижением гладкомышечного тонуса мелких резистивных артерий, что отражает индекс окклюзии. Индекс окклюзии находился в рамках референсных значений (не менее 2) для контрольной группы и пациентов с ремиссией эпилептических приступов. У пациентов с дебютом эпилепсии и с резистентной эпилепсией он равнялся 1,7 [1,4; 2,8] и 1,9 [1,6; 2,7], что косвенно свидетельствует о нарушении функции эндотелия в мелких резистивных артериях у данных пациентов ($p < 0,05$ между этими группами и группой контроля).

Сдвиг фаз характеризует изменение тонуса крупных мышечных артерий дистальнее места окклюзии. Вследствие снижения тонуса гладких мышц артериальной стенки после действия монооксида азота снижается скорость проведения волны и наблюдается отставание (запаздывание) пульсовой волны, которое при сохраненной функции эндотелия должно быть больше 10 мс. Значения показателя сдвига фаз во всех 3-х группах больных с эпилепсией оказались ниже данного значения и существенно отличались от показателей контрольной группы ($p < 0,001$).

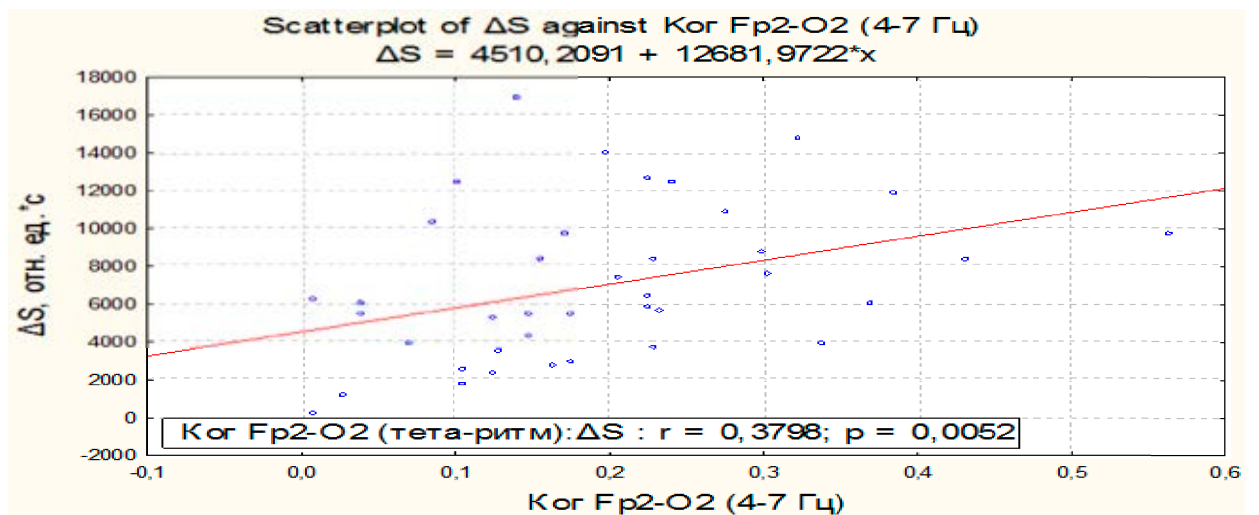
Учитывая тот факт, что в исследование были включены пациенты только молодого возраста, минимизируется факт ухудшения реактивности гладкомышечных клеток за счет склеротических изменений сосудов и полученные данные могут свидетельствовать об изменении функции сосудистого эндотелия, связанных с имеющейся эпилепсией.

Корреляции окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и когерентности ЭЭГ при эпилепсии в молодом возрасте

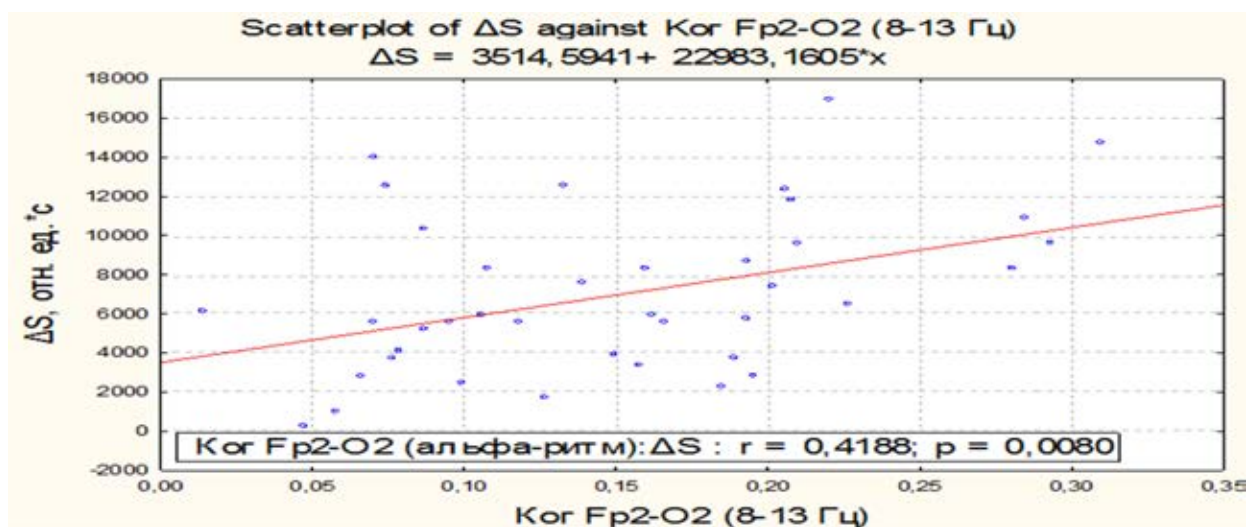
В заключительной серии исследования изучалось наличие возможной корреляции между маркерами окислительного стресса и общей антиоксидантной активности плазмы, показателями эндотелиальной дисфункции и когерентностью ЭЭГ между отделами головного мозга, где ранее были обнаружены достоверные различия между группами с эпилепсией. Для этого применялся непараметрический критерий Кендалла с пакетом программ STATISTICA версия 6, StatSoft Corporation (USA).

Измерение силы связи проводилось путем вычисления коэффициента корреляции, который оценивался в соответствии с классификацией Ребровой О.Ю. [Реброва О.Ю., 2003]: $|r| \leq 0,25$ – слабая сила связи; $0,25 < |r| < 0,75$ – умеренная связь; $|r| \geq 0,75$ – сильная связь.

В обобщенных группах больных выявлено наличие статистической достоверной корреляционной зависимости между уровнем общей антиоксидантной активности, о которой судили по значению площади подавления ХЛ, и когерентностью ЭЭГ. Умеренная корреляционная связь ($r = 0,3798$) получена при изучении связи по тета-ритму в лобно-затылочных областях по правому полушарию и снижением общей антиоксидантной активности (рис 4.а). Слабая корреляционная связь ($r = 0,2083$) получена между уровнем общей антиоксидантной активности и коэффициентом когерентности ЭЭГ по тета-ритму в лобных отведениях правого полушария. По альфа-ритму выявлена умеренной силы связь ($r = 0,4188$) между сниженной общей антиоксидантной активностью и когерентностью ЭЭГ в лобно-затылочных отведениях правого полушария (рис 4.б).



а)



б)

Рис. 4. Корреляционная связь между площадью подавления ХЛ (ΔS) и коэффициентом когерентности ЭЭГ а) по тета-ритму в $Fp_2 - O_2$ отведениях; б) по альфа-ритму в $Fp_2 - O_2$ отведениях. (r – коэффициент корреляции; p – уровень статистической значимости).

При сравнении показателей эндотелиальной дисфункции с когерентностью ЭЭГ корреляционная связь не наблюдалась ($p > 0,05$). Возможно, данная взаимосвязь может быть обнаруженной при изучении других параметров эндотелиальной дисфункции.

Таким образом, полученные нами данные позволяют сделать заключение, что нейродинамические процессы при фокальной симптоматической и криптогенной эпилепсии во многом связаны с окислительным стрессом и истощением антиокислительного потенциала.

При изучении корреляционных связей в отдельно взятых группах (при дебюте эпилепсии, ремиссии эпилептических приступов и резистентной эпилепсии) была выявлена достоверная корреляционная зависимость в группе резистентной эпилепсии по всем исследуемым ритмам. Умеренная обратная корреляционная связь ($r = -0,6055$) получена между уровнем общей антиоксидантной активности и коэффициентом когерентности ЭЭГ по тета-ритму в лобно-затылочных отведениях правого полушария. Умеренная обратная корреляционная связь ($r = -0,5600$) также обнаруживалась по бета-ритму между общей антиоксидантной активностью и когерентностью ЭЭГ в лобных отведениях. По основному альфа-ритму получена умеренной силы также обратная корреляционная зависимость ($r = -0,4859$) между общей антиоксидантной активностью и когерентностью ЭЭГ в лобно-затылочных отведениях.

Следовательно, в группе с резистентной эпилепсией усиление когерентности ЭЭГ сопровождается понижением активности антиоксидантной системы. Мы предположили, что снижение активности антиоксидантной системы в этой группе больных наблюдается на фоне усиления когерентных связей в рамках структур патологической эпилептической системы.

ВЫВОДЫ

1. Проведение когерентного анализа ЭЭГ показало, что нейрофизиологические процессы при фокальной симптоматической и криптогенной эпилепсии в молодом возрасте характеризуются разобщенностью внутрислоушарных функциональных связей в лобных и лобно-затылочных отделах, а также межполушарных - между лобными областями.

2. Течение фокальной симптоматической и криптогенной эпилепсии сопровождается активацией свободнорадикальных процессов, которые проявляются после первых приступов и сохраняются при резистентной эпилепсии и при ремиссии эпилепсии.

3. В группах больных с эпилепсией значения площади подавления хемилюминесценции достоверно ниже показателей контрольной группы. Выявлены более низкие значения площади подавления хемилюминесценции при дебюте эпилепсии в отличие от групп с ремиссией эпилептических приступов и резистентной эпилепсией вследствие того, что при дебюте эпилепсии не успевают включиться компенсаторные механизмы, способные активировать антиоксидантные системы организма.

4. В начале эпилепсии, при ремиссии и резистентном течении заболевания реализуются разные звенья окислительного стресса, о чем свидетельствует различный уровень показателей активности процессов перекисного окисления белков и антиоксидантной защиты в трех группах больных.

5. При изучении показателей структурно-функционального состояния сосудистого эндотелия у пациентов с эпилепсией молодого возраста не отмечено изменения жесткости сосудистой стенки аорты и крупных проводящих артерий, а также нарушения тонуса мелких резистивных артерий. Выполнение окклюзионной пробы, отражающей функциональное состояние сосудов, выявило его изменения в крупных мышечных артериях во всех исследованных группах больных и сосудах микроциркуляторного русла у пациентов после единичных приступов и резистентных к лечению.

6. Установлено наличие корреляционной зависимости показателей когерентности ЭЭГ от уровня общей антиоксидантной активности, что подтверждает вовлеченность окислительного стресса и истощения антиокислительного потенциала в формирование нейрофизиологических нарушений. В обобщенной группе больных с эпилепсией это прямая зависимость, в группе больных с резистентным течением эпилепсии – обратная.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При фокальной симптоматической и криптогенной эпилепсии от момента развития первых приступов и в дальнейшем, вне зависимости от течения заболевания (ремиссия или резистентное течение), необходимо проведение коррекции свободнорадикальных нарушений.

2. С момента дебюта заболевания необходимо использовать лекарственные средства, влияющие на функцию сосудистого эндотелия.

3. Важно повышение компенсаторных возможностей организма путем повышения неспецифической резистентности, например, с помощью адаптации к гипоксии.

4. Для оценки эффективности лечения и течения заболевания с целью динамического контроля при эпилепсии целесообразно использование метода когерентного анализа ЭЭГ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Торшин, Д.В. Влияние эпилепсии в молодом возрасте на состояние сосудистого эндотелия / А.И.Федин, Е.В.Старых, О.А.Баранова, А.В.Чеканов, Д.В.Торшин // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** - 2018. - Т. 10. - № 3. - С. 14-18. - Режим доступа: [https://doi: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.014-018](https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.3.014-018).

2. Торшин, Д.В. Эндотелиальная дисфункция при эпилепсии в молодом возрасте / Д.В.Торшин // **Медицинский алфавит.** - 2018. - Т. 1. - № 12 (349). - С. 56.

3. Торшин, Д. В. Изменения функциональных взаимосвязей головного мозга на различных стадиях и при различном течении эпилепсии / Д.В.Торшин // **Медицинский алфавит.** - 2019. - Т. 1. - № 2 (377). - С. 70-71.

4. Торшин, Д.В. Окислительный стресс при эпилепсии / А.И.Федин, Е.В.Старых, Д.В.Торшин // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** - 2019. - Т. 119(1). - С. 97-101. - Режим доступа: <https://doi.org/10.17116/jnevro201911901197>.

5. Торшин, Д.В. Изучение окислительного стресса при фокальной симптоматической и криптогенной эпилепсии в молодом возрасте / А.И. Федин, Е.В. Старых, О.А. Баранова, А.В.Чеканов, Д.В. Торшин // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. - 2019. - Т. 119(5). - С. 641-642.

6. Торшин, Д.В. Функциональные взаимодействия в головном мозге и активность антиоксидантной защиты при эпилепсии / Д.В. Торшин, А.И.Федин, Е.В.Старых, О.А.Баранова, А.В. Чеканов // IX Межрегиональная научно-практическая конференция «Бурцевские чтения». - Иваново, 2019. - С. 36-37.

7. Торшин, Д.В. Структурно-функциональные изменения сосудистого эндотелия при эпилепсии в молодом возрасте / Д.В. Торшин // Материалы Пятнадцатого международного

междисциплинарного конгресса: Нейронаука для медицины и психологии. Научная школа "Достижения междисциплинарной нейронауки в XXI веке". - Судак, 2019. - С. 407-408.

8. Торшин, Д.В. Окислительный стресс и эпилепсия: возможные механизмы их взаимодействия / А.И. Федин, Д.В. Торшин, Е.В. Старых, О.А. Баранова, А.В. Чеканов, Е.В. Михайлова // **Терапия**. - 2020. - №3. - С. 39–45. - Режим доступа: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.3.39–45>

9. Торшин, Д.В. Окислительный стресс при фокальной симптоматической и криптогенной эпилепсии в молодом возрасте / А.И.Федин, Е.В.Старых, О.А.Баранова, А.В.Чеканов, Д.В. Торшин, Е.В. Михайлова // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. - 2020. - Т. 120(7). - С. 17-22. - Режим доступа: <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007117>.