

На правах рукописи

КАПУСТИНА
ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА

ЭПИЛЕПСИЯ И АССОЦИИРОВАННЫЕ ДЕПРЕССИВНЫЕ
РАССТРОЙСТВА (ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ)

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт –Петербург
2019

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» МЗ РФ

Научный руководитель доктор медицинских наук
Липатова Людмила Валентиновна

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Иванов Михаил Владимирович

Официальные оппоненты: Гузева Валентина Ивановна
доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской
генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»
МЗ РФ

Скрипченко Наталья Викторовна
доктор медицинских наук, профессор, заместитель
директора по научной работе ФГБУ «Детский
научно-клинический центр инфекционных болезней
Федерального медико-биологического агентства» МЗ
РФ

Ведущая организация ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика
И.П. Павлова» Минздрава России.

Защита состоится «___» _____ 2019 г. в ___ час на заседании
диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (191014, Санкт-Петербург,
ул. Маяковского, дом 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского
научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора
А.Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Эпилепсия находится на стыке двух специальностей: неврологии и психиатрии, поскольку, являясь хроническим заболеванием, она характеризуется полиморфной клинической картиной, представляющей собой сложный комплекс симптомов, в котором неврологические проявления тесно переплетаются с психическими и соматическими расстройствами (Тиганов А.С., 1999; Карлов В.А., 1995; Калинин В.В., 2005; Киссин М.Я., 2009; Gonçalves E. et al., 2018). Депрессивные расстройства (ДР), занимающие одно из ведущих мест в ряду ассоциированных с эпилепсией психических расстройств, приводят к утяжелению основного заболевания, повышают суицидальный риск и снижают качество жизни больных (Пылаева О.А., Мухин К.Ю. и др., 2013; Castro S. et al., 2018). Более того, на протяжении последних лет в структуре психопатологических нарушений при эпилепсии отмечается снижение удельного веса собственно эпилептических проявлений, с одновременным увеличением доли непсихотических аффективных расстройств, в частности, депрессивного полюса, что является отражением клинического патоморфоза.

Распространенность ДР в среде больных эпилепсией чрезвычайно высока и составляет, по данным разных авторов, от 10% до 55% (Kirsten M. et al., 2013; Gonçalves B., 2017). Несмотря на высокую встречаемость ДР, у 50% больных эпилепсией (БЭ) эти расстройства зачастую остаются нераспознанными, в силу как атипичности проявлений, так и ввиду ошибочной диагностики (Dudra-Jastrzebska M., et al., 2007; Gonçalves E. Et al., 2018). Наличие депрессии снижает качество жизни в большей степени, чем частота и тяжесть эпилептических приступов (Agrawal N., 2016). Депрессия не только ухудшает качество жизни, но и отрицательно влияет на динамику неврологической симптоматики в процессе лечения (Гузева О.В., Гузева В.И., Гузева В.В., 2016; Kim M., 2018). Депрессия уносит жизни около 1 млн. человек ежегодно из-за совершенного суицида, а частота суицида при сочетании эпилепсии депрессии - в 5-10 раз выше, чем в общей популяции (Hesdorffer D.C., 2015; Haile K., 2018).

Степень разработанности темы исследования

Современные структурные и функциональные исследования головного мозга оказали колоссальное влияние на диагностику и лечение эпилепсии и ассоциированных с ней психических расстройств, т.к. позволяют выявить изменения в мозговых структурах, ответственных за эпилептогенез и развитие аффективных нарушений (Иванов М.В., Акименко М.А., 2003; Липатова Л.В., 2009; Campbell S. et al., 2006; Buttigieg J., 2018) и, в частности, уменьшение объема гиппокампа, которое может быть вызвано гибелью нейронов, модификацией нейрональных и глиальных клеток (Stockmeier C.A. et al., 2004; Brown E.S. et al., 2004; Hibar S.F et al.,2018), снижением нейрогенеза, что объясняют низким уровнем нейротрофинов, в частности, BDNF (Smith M.A. et al., 1999; Angelucci F. et al., 2005; Hibar S.F et al.,2018). В настоящее время достаточно активно изучается роль хронического нейровоспаления и связанной с ним эксайтотоксичности – процессов, ведущих к повреждению, дегенерации и гибели нервных клеток при различных психоневрологических заболеваниях (Maes M. et al., 2010; Мазо Г.Э., 2015). Обнаружено, что цитокины связаны с различными патофизиологическими звеньями, которые характеризуют депрессивные расстройства: нейро-медиаторным обменом, нейроэндокринными функциями, синаптической пластичностью и, собственно, клиническими проявлениями (Raison S.L. et al., 2006; Мазо Г.Э., 2015; Бутома Б.Г. и др., 2016).

В последние годы появилось новое представление о совокупности структурно-функциональных связей в нервной системе организма – коннектомика. Организация нервных сетей – одна из фундаментальных основ церебральных патологий, которые обусловлены нарушением связей. (Гуляева Н.В., 2017; Seung S., 2012). Структурный и межрегиональный нейроимиджинг продемонстрировал высокий клинический потенциал, так как было доказано, что при аномалиях аберрантных нейронных связей («faulty wiring») могут развиваться различные психические расстройства (Irimia A. et al., 2012, 2014). Имиджинговая методология становится перспективной для описания паттерна структурных и функциональных связей в мозге человека (Сао М. et al.,

2015; Гуляева Н.В., 2017). Единые механизмы патогенеза и коморбидности неврологических и психических заболеваний (в первую очередь, депрессии) определяют общие подходы к фармакотерапии.

Таким образом, значимость данного исследования продиктована необходимостью усовершенствования подходов для выделения вероятных патогенетических (патофизиологических) механизмов формирования различных вариантов депрессивных расстройств у больных эпилепсией с определением наиболее значимых клинико-инструментальных показателей для проведения дифференциальной диагностики этих вариантов. Несомненно, актуальной задачей, ожидающей своего решения, является также разработка соответствующих алгоритмов лечения, применение которых будет способствовать разработке новых эффективных таргетных методов терапии и улучшению качества медицинской помощи этой категории пациентов.

Цель исследования

Изучить клинические особенности и механизмы развития (патогенеза) ассоциированных депрессивных расстройств у больных эпилепсией для повышения качества диагностики и оптимизации терапии с использованием патогенетически обоснованных методов лечения.

Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности эпилепсии в двух группах: у больных эпилепсией без аффективных нарушений и у больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами для уточнения характера и структуры этих расстройств;

2. Исследовать функциональные изменения головного мозга нейровизуализационными и нейрофизиологическими методами у больных эпилепсией сравнимых групп;

3. Изучить иммунобиохимические особенности (цитокиновый статус) особенности у больных эпилепсией без аффективных нарушений и с ассоциированными депрессивными расстройствами;

4. Оценить эффективность патогенетического лечения регуляторными цито-

кинами в качестве болезнь-модифицирующей терапии у больных эпилепсией с депрессивными расстройствами при регистрации низкого положительного ответа на предшествующую терапию антидепрессантами;

5. Разработать критерии прогностической оценки ответа на варианты терапии депрессивных расстройств, ассоциированных с эпилепсией, основанные на исследовании динамики нейрофизиологических показателей, биомаркеров нейровоспаления и нейропластичности, как вероятных предикторов эффективности лечения.

Научная новизна

Получены новые клинические данные о характере и структуре симптомокомплексов, ассоциированных с эпилепсией депрессивных расстройств. Установлена взаимосвязь между различными депрессивными синдромами и топографией нейродегенеративных изменений головного мозга. Выявлено наличие деафферентации этих отделов с орбитофронтальными отделами коры головного мозга и мозжечка, осуществляющих регуляцию тормозных нейромедиаторных процессов. Получены данные о снижении содержания основных церебральных метаболитов гиппокампа (холина, креатина, N-ацетиласпартата), повышении уровня провоспалительных цитокинов и снижении нейротрофического фактора мозга (BDNF) у больных эпилепсией с ассоциированной депрессией (БЭД). У БЭД с помощью спектрального анализа электроэнцефалографии (ЭЭГ) выявлены диффузные (т.е. пространственно-зональные) нарушения биоэлектрической активности (БЭА), которые имеют свою групповую специфику в связи с механизмами генерации пароксизмальной активности (ПА) и нарушением функционирования нейронной сети на разных уровнях. Обоснован метод патогенетического лечения модуляторами воспаления больных эпилепсией с расстройствами депрессивного спектра для преодоления терапевтической резистентности. У БЭД сформирована прогностическая модель терапевтического ответа на различные методы лечения на основе комплексной диагностики и многомерного анализа исследуемых биомаркеров.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Применение методов нейровизуализации структур головного мозга и его метаболитов, иммунобиохимическое и нейрофизиологическое исследование, в комплексе с традиционными методами обследования, способствует совершенствованию диагностики ассоциированных с эпилепсией депрессивных расстройств, позволяя объективизировать степень выраженности патологического процесса и с учетом экспрессии биомаркеров сделать обоснованный персонализированный выбор лечебной тактики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Клиническими особенностями эпилепсии, ассоциированной с депрессивными расстройствами, являются фармакорезистентный тип течения заболевания ($p < 0,01$), большой клинический полиморфизм приступов в виде сочетания фокальных моторных и немоторных припадков с различной степенью осознанности, а также высокая частота трансформации приступов в билатеральные тонико-клонические ($p < 0,01$), превалирование трех депрессивных симптомокомплексов: ипохондрического, адинамического и дисфорического.

2. У больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами выявлены нейровизуализационные изменения в структурах лимбической системы головного мозга и нейрофизиологические особенности - преобладание локальных пароксизмальных изменений биоэлектрической активности коры головного мозга в лобно-височных областях (с правосторонним акцентом), наличие синдрома ВБС.

3. У больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами выявлено существенное нарушение уровня цитокинов в плазме крови в виде повышения уровня провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-8 и TNF) и снижения RAIL-1; выраженность провоспалительных показателей имеет сопряжённость с интенсивностью клинических проявлений депрессивных расстройств у этих больных, а патогенетическое лечение модулятором воспаления интерлейкином-2 позволяет достичь у БЭД положительного клинического эффекта при наличии терапевтической резистентности к антидепрессантам.

4. Комплексная диагностика и применение дискриминантного анализа результатов обследования пациентов, включающего оценку клинических показателей и биомаркеров, позволяет сформировать прогностическую модель и осуществить персонифицированный выбор лечебной тактики, ориентированной на получение наиболее оптимального терапевтического эффекта у БЭД.

Личный вклад автора в получении результатов

Автором был проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработаны план и дизайн диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи, критерии включения и невключения в исследование больных. Лично автором проведены анализ медицинской документации, клиническое и ЭЭГ-обследование с интерпретацией полученных результатов. Автором самостоятельно осуществлена окончательная оценка полученных результатов, подготовлены публикации по выполненному исследованию, сформулированы выводы и практические рекомендации. Степень личного участия высока (более 90%), подтверждена актом проверки первичных материалов.

Степень достоверности и апробация результатов

Репрезентативность выборок, проведение комплексного анализа, включающего клиническое, инструментальное и лабораторное обследования, применяемых в соответствии со сформулированными целями и задачами, а также использование соответствующих методов статистического анализа, обеспечивают достоверность и обоснованность полученных результатов исследования.

Результаты исследования представлены на научно-практических конференциях: 1st Congress of the European Academy of Neurology (EAN) Berlin, Germany, 20-23 June, 2015г; 31st International Epilepsy Congress (IEC), Istanbul, Turkey, 5th - 9th September, 2015г; 3-ей Костромской Всероссийской Школе молодых ученых и специалистов в области психического здоровья «Шизофрения: настоящее, взгляд в будущее» Кострома, 19-22 апреля 2016г; 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen, Denmark, May 28-31, 2016г; 12th European Congress on Epileptology (ECE) Prague, Czech Republic from 11th to 15th

September 2016г; 3rd Congress of the European Academy of Neurology (EAN), Amsterdam June 24-27, 2017г; 32nd International Congress on Epilepsy in Barcelona, Spain, September 2-6, 2017г; 13th European Congress on Epileptology 13th European Congress on Epileptology in Vienna, Austria 26 - 30 August 2018г; 18th WPA World Congress of Psychiatry, 27-30 September 2018г, Mexico City.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения лечения больных с органическими психическими заболеваниями и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева МЗ РФ («НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ), в учебные циклы программы дополнительного профессионального образования врачей по специальностям «психиатрия», «неврология» по теме «Клиническая эпилептология» в образовательном отделении ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, в работу неврологических отделений №1, №2 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Александровская больница», в практическую деятельность кабинета эпилептолога консультативного отделения №1 консультативной поликлиники государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 180 страницах машинописного текста, состоит из четырех глав с результатами собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 79 работ отечественных и 238 работы зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 26 рисунками и 30 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В процессе работы было обследовано 142 больных эпилепсией на базе ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ за период с 2014 по 2016 год.

Критерии включения: установленный диагноз эпилепсия из регистра МКБ-10 (G 40), требующий назначения АЭП; возраст – от 18 до 60 лет; моно- или политерапия АЭП (АЭТ не менялась в течение 1 года до включения в исследования, дозы препаратов – в течение 6 месяцев); длительность заболевания - более трех лет; подписанное добровольное информированное согласие участника исследования; отсутствие противопоказаний для проведения МРТ-исследования головного мозга. Из исследования исключались пациенты, у которых была диагностирована ситуационная депрессия, представляющая собой невротическую реакцию на факт имеющегося у них заболевания. Для определения клинико-неврологических особенностей были изучены жалобы пациентов, анамнестические данные, частота и типы приступов, тяжесть клинических припадков. Для оценки выраженности аффективных нарушений депрессивного спектра использована шкала Гамильтона (HDRS), эффективности лечения больных – шкала «CGI, SGI-S». В работе использовались следующие инструментальные методы: нейровизуализационный (МРТ; диффузионно-тензорная визуализация; МРС гиппокампов); ЭЭГ; иммунобиохимический (исследование СРБ, концентрации цитокинов IL-1 β , RAIL-1, IL-2, растворимого рецептора IL-2, TNF, IL-6, IL-8, IL-10, BDNF).

Исследование включало три этапа. На 1 этапе БЭ (142 человека) проходили неврологическое, психиатрическое, нейровизуализационное и нейрофизиологическое обследование, исследование иммунного статуса при поступлении для стационарного лечения (в течение первых 3 дней пребывания на отделении). По результатам обследований первого этапа пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошли БЭ с ассоциированными ДР (69 человек – основная группа). Для пациентов основной группы (ОГ) введены дополнительные критерии включения: 1) наличие диагноза ДР по критериям МКБ-10 из рубрик F32.0 – Депрессивный эпизод легкой степени, F32.1 – Депрессивный эпизод средней степени; 2) наличие в анамнезе 1 и более депрессивных эпизодов. Во вторую группу вошли больные эпилепсией без депрессивных расстройств (73 человека – контрольная группа). Второй этап включал оценку неврологических,

психиатрических, нейровизуализационных, нейрофизиологических и иммунологических параметров в основной группе (69 человек) после лечения антидепрессантами (АД) из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. По результатам оценки выраженности депрессивной симптоматики после проведенного исследования в основной группе были выявлены больные, не ответившие на тимоаналептическую терапию (32 человека). Для данной подгруппы было проведено комбинированное лечение антидепрессантами и иммуномодулятором (ронколейкином). Препарат Ронколейкин® вводился в виде раствора подкожно по 1 мл в дозе 1,0 мг (1 000 000 МЕ rIL-2) через день № 3, 32 больным в основной группе. В плазме крови пациентов до и после лечения определяли концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов. Третий этап состоял из оценки клинической картины и иммунологических показателей у больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами (основная группа) после комбинированного лечения.

В состав основной группы (ОГ) вошли: 20 мужчин (29%) и 49 (71,0%) женщин в возрасте 18–60 лет (средний возраст – 23,07 (\pm 1,08)). Средний возраст начала заболевания 13,21 \pm 0,96 лет. Средняя длительность заболевания равна 16,10 \pm 1,03 лет. В этой группе преобладали симптоматическая 37 (53,6%) и криптогенная 28 (40,6%) этиологии эпилепсии. У большинства пациентов частота приступов была от 1-5 раз в месяц. Контрольную группу (КГ) составили 29 (39,7%) мужчин и 44 (60,3%) женщины в возрасте 18–60 лет (средний возраст 22,81 (\pm 1,10) года). Средний возраст начала заболевания 11,29 \pm 0,76 лет. Средняя длительность заболевания составила 15,90 \pm 0,93 лет. В этой группе преобладали симптоматическая 32 (43,8%) и криптогенная 31 (42,5) этиологии эпилепсии. У большинства пациентов в этой группе частота приступов была от 1-2 раз в месяц.

При оценке показателей, полученных при оценке иммунного статуса у ОГ и КГ, в качестве группы сравнения были использованы данные, полученные при обследовании 50 практически здоровых добровольцев (ЗД), у которых не было эпилептических припадков, пароксизмальных состояний и депрессивных

эпизодов и на момент включения в исследование не имели актуальных соматических и психоневрологических расстройств.

Полученные результаты были статистически обработаны на компьютере IBM PC с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2010 и SPSS IBM 19.0

Результаты собственных исследований

Диагноз локализованной симптоматической эпилепсии и эпилептических синдромов с комплексными парциальными судорожными припадками был установлен у 19 (26,0%) пациентов – в группе контроля ($p < 0,01$), у 37 (53,6%) больных в основной группе, а диагноз фокальная эпилепсия и эпилептические синдромы с судорожными припадками с фокальным началом установлен у 10 (13,7%) больных в контрольной группе (БЭ) ($p > 0,05$) и у 10 пациентов (14,5%) в основной группе (БЭД). Представленность фокальной симптоматической эпилепсии и эпилептических синдромов с простыми парциальными припадками была выше в основной группе, чем в группе контроля и составила 18 (26,1%) человек и 7 (9,6%), соответственно ($p < 0,01$). Стоит отметить, что диагнозы генерализованная идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы, другие виды генерализованной эпилепсии встречались чаще в группе контроля (30,1%; 20,6% соответственно, $p < 0,01$), чем в основной группе (4,4%; 1,4, соответственно, $p < 0,01$).

При неврологическом осмотре у 28 (38,4 %) пациентов контрольной группы и у 37 (53,6%) ОГ были выявлены различные стигмы дизэмбриогенеза (неправильный прикус, асимметрия лицевого скелета и костей черепа, др.). У 52,4% от общего числа пациентов были обнаружены различные очаговые неврологические синдромы – негрубые гемипарезы, нарушения равновесия и координации движений, черепной иннервации, функции речи.

В основной группе наибольший удельный вес занимают приступы с фокальным началом, в т. ч. на фоне нарушенного сознания (65,2%). Так, моторные приступы с автоматизмами регистрировались у 21 (30,4%) пациента. Трансформация в билатеральные тонико-клонические приступы отмечена у

большинства больных – 41 (59,4%) в основной группе. В контрольной группе основную часть составили фокальные приступы, в большинстве своем – на фоне сохранного сознания – 47 (64,4%); фокальные приступы на фоне измененного сознания были у 15 (20,6%) больных, трансформация в билатеральные тонико-клонические приступы – у 22 (30,1%) пациентов. Приступы с генерализованным началом, тонико-клонические и миоклонические отмечались у пациентов значительно чаще в контрольной группе ($p < 0,01$).

Степень тяжести клинического состояния по шкале CGI-S исследовалась в двух группах больных на 1 этапе, на 2 и 3 этапах тяжесть клинического состояния оценивалась только у основной группы (после лечения антидепрессантами и после комбинированной терапии). В основной группе преобладали больные с умеренной и выраженной степенью тяжести клинического состояния, что статистически отличалось от распределения в контрольной группе ($p < 0,01$).

Клинико-психопатологический анализ позволил выделить следующие клинические формы депрессивных симптомокомплексов в основной группе: у 20 (29%) больных отмечалось преобладание депрессивно-ипохондрического, у 40 (58%) – астено-депрессивного, у 9 (13,0%) пациентов – депрессивно-дисфорического симптомокомплекса. На 1 этапе, до проведения лечения антидепрессантами (АД), средний балл по шкале HDRS составил $13,84 \pm 2,55$, что соответствовало депрессии средней степени тяжести (рисунок 1).



Рисунок 1. – Структура депрессивных симптомокомплексов у больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами

Анализ данных, полученных при ЭЭГ. В основной группе (68,1%) чаще, чем в группе контроля (38,4%), выявлялись преобладание локальных изменений БЭА коры головного мозга в лобно-височных областях (с правосторонним акцентом), наличие мультифокальности, синдрома ВБС ($p < 0,01$).

Анализ результатов МРТ головного мозга 3 Тл. Изменения гиппокампов и аномалии развития головного мозга чаще выявлялись в основной группе – у 57 (82,61%) пациентов и у 45 (62,2%), соответственно, в КГ у 21 (28,8%) и у 30 (41,1%). В основной группе были выявлены различные изменения гиппокампов: склероз – у 35 (50,72%) больных, киста – у 15 (21,7%), кавернозная ангиома парагиппокампальной извилины – у 1 (1,5%), варианты строения – у 3 (4,4%), асимметрия гиппокампов – у 3 (4,4%) больных. В КГ склероз гиппокампов диагностирован у 3 (4,1%) пациентов, варианты строения гиппокампов отмечены у 10 (13,7%), киста – у 1 (1,4%), варианты строения – у 10 (13,7%), асимметрия гиппокампов выявлена у 7 (13,7%) пациентов.

Анализ данных, полученных с помощью трактографии. В основной группе значения ФА трактов форникса и мозолистого тела были ниже, чем в контрольной группе. В основной группе показатели ФА кортико-спинальных трактов справа и слева ($t=1,99$; $p < 0,05$ слева и $t=2,75$; $p < 0,01$ справа); лобно-затылочных трактов справа, слева ($t=23,82$; $p < 0,01$ справа и $t=19,22$; $p < 0,01$ слева), а также трактов таламуса справа и слева ($t=16,78$; $p < 0,01$ справа и $t=11,62$; $p < 0,01$ слева) были меньше, чем в группе контроля. В основной группе при сравнении ФА трактов справа и слева выявлена тенденция снижения ФА справа ($t=4,1808$; $p=0,05$). В контрольной группе различий не выявлено ($t=0,6547$; $p > 0,05$).

Анализ данных, полученных с помощью одновоксельной спектроскопии гиппокампов. В постпроцессинговой обработке МРТ вычислялись пики основных метаболитов и их соотношение. На первом визите МРС проводилась в основной и контрольной группе (142 пациента). Выявлены статистически значимые отличия показателей основных метаболитов в этих группах, что может указывать на развитие нейродегенеративных процессов в гиппокампе (таблица 1).

Таблица 1. — Соотношение основных метаболитов головного мозга в исследуемых группах (1 визит)

Локализация	Основная группа	Контрольная группа	p
NAA/Cho			
Справа (M±σ)	1,22±0,12	1,08±0,10	<0,01**
Слева (M±σ)	1,26±0,14	1,16±0,11	<0,01**
p(t)	>0,05	<0,01**	-
NAA/Cr			
Справа (M±σ)	1,44±0,12	1,24±0,06	<0,01**
Слева (M±σ)	1,46±0,13	1,41±0,13	<0,05*
p(t)	>0,05	<0,01**	-
Cho/Cr			
Справа (M±σ)	1,30±0,11	1,73±0,10	<0,01**
Слева (M±σ)	1,44±0,14	1,30±0,15	<0,01**
p(t)	<0,01**	<0,01**	-

Анализ результатов иммунологического обследования. На первом этапе проводился прескрининговый забор крови и оценка полученных результатов в 3 группах (основная – 69 больных, контрольная – 73, здоровые добровольцы – 50 человек). В результате проведенного исследования цитокинов в плазме крови обнаружено существенное повышение показателей провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-8 в основной и контрольной группе, по сравнению со ЗД. Уровень концентрации IL-1β в плазме крови в основной группе составил 320,1 (180-401) пг/мл, в контрольной группе – 316,5 (172-399), группе ЗД – 0,36 (0-2,1) пг/мл (p(U)<0,01). Концентрация IL-8 в плазме крови в основной группе составила 160 (0-380) пг/мл, контрольной – 157 (0-372), в группе ЗД – 0,94 (0-2,4) пг/мл (p(U) <0,05). При этом концентрация RAIL-1 (420±116 пг/мл) в плазме крови в группе ЗД была существенно выше, чем в плазме крови БЭД (28±13 пг/мл), (p(U) <0,01).

Динамика нейровизуализационных показателей и иммунобиохимических показателей в основной группе на различных этапах лечения

Этап 1-2. На первом этапе, до проведения лечения АД, средний балл по шкале HDRS составил 13,84±2,55, что соответствует депрессии средней степени тяжести, после лечения АД средний показатель выраженность ДР значительно снизился до 8,09±4,94, при этом у 32 пациентов из 69 человек основной группы

выраженность ДР сохранялась на уровне легкой и средней степени тяжести. Отмечалась положительная динамика в виде уменьшения выраженности ДР по шкале Гамильтона ($p < 0,01$), которая коррелировала с неоднозначной динамикой основных нейрометаболитов: увеличением показателей соотношений NAA/Cho NAA/Cr справа и слева, снижением Cho/Cr справа и слева.

Оценка иммунных показателей также осуществлялась на 1 и 2 этапах лечения. Было установлено, что изменение значений BDNF также происходило до и после лечения АД. Изменение содержания BDNF в основной группе до ($3425,57 \pm 376,50$) и после лечения АД ($6117,49 \pm 6117,49$) было статистически значимым ($T=0,00$; $p < 0,01$). Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, после лечения АД иммунологические показатели, в своем большинстве (RAIL-1, IL-2, sIL-2R, TNF, IL-6, IL-10), статистически не изменились ($p > 0,05$). Отмечено только снижение содержания провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-8 у БЭД после лечения АД, значения которых приблизились к показателям здоровых лиц. Показатель BDNF также увеличился и приблизился к показателю ЗД.

Стоит отметить, что повышение BDNF и показателя соотношения метаболитов Cho/Cr справа и слева, а также уменьшение выраженности ДР и показателей соотношения метаболитов NAA/Cr, NAA/Cho с двух сторон происходила синхронно у одних и тех же больных. На основании полученных данных мы смогли разделить основную группу на 2 подгруппы. В 1 подгруппу вошли пациенты, имеющие положительную динамику (снижение выраженности ДР) при лечении АД, а во 2 подгруппу — пациенты, не ответившие на лечение АД (таблица 2).

Выявлено статистически значимое повышение NAA/Cho, NAA/Cr и снижение Cho/Cr у 37 (53,6%) пациентов в основной группе, что свидетельствует об улучшении метаболических процессов в исследуемых отделах головного мозга, при этом, у 32 (46,4%) больных эти результаты остались практически без изменений и были ниже показателей больных 1 подгруппы ($p < 0,01$).

Таблица 2. — Показатели церебральных метаболитов и HDRS в подгруппах БЭД с различным ответом на терапию антидепрессантами

Показатели	1 подгруппа M±m (n=37)	2 подгруппа M±m (n=32)	t	p
До лечения (визит 1)				
NAA/Cho (D)	1,15±0,03	1±0,08	-10,92	<0,01
NAA/Cho (S)	1,21±0,12	1,11±0,07	-4,64	<0,01
NAA/Cr (D)	1,29±0,04	1,18±0,03	-13,42	<0,01
NAA/Cr S	1,47±0,13	1,33±0,11	-4,89	<0,01
Cho/Cr (D)	1,67±0,05	1,80±0,11	6,47	<0,01
Cho/Cr S	1,54±0,07	1,65±0,14	3,88	<0,01
BDNF	4935,02±633,22	3120,21±286,16	-14,94	<0,01
HDRS	12,22±2,06	15,53±1,69	7,25	<0,01
После лечения (визит 2)				
NAA/Cho (D)	1,21±0,02	1,14±0,08	-5,64	<0,01
NAA/Cho S	1,24±0,02	1,18±0,06	-5,62	<0,01
NAA/Cr (D)	1,59±0,04	1,47±0,08	-7,70	<0,01
NAA/Cr S	1,86±0,09	1,69±0,11	-7,17	<0,01
Cho/Cr (D)	1,27±0,07	1,51±0,18	7,29	<0,01
Cho/Cr S	1,23±0,12	1,4±0,16	4,90	<0,01
BDNF	6998,80±774,92	3914,61±766,08	-16,57	<0,01
HDRS	4,68±1,78	12,16±2,67	13,87	<0,01

Примечание: (D) – справа; (S) – слева.

После лечения АД повышение BDNF наблюдалось у всех пациентов, но только у пациентов 1-й подгруппы повышение достигло такого уровня ЗД, во 2-й подгруппе значение BDNF было ниже, чем в 1-й ($p < 0,01$). При оценке ДР с помощью шкалы HDRS было установлено, что в 1-й подгруппе произошло снижение выраженности ДР до нормального уровня, во 2-й п отмечено небольшое снижение (с $15,53 \pm 1,69$ до $12,16 \pm 2,67$) – в рамках диапазона значений, соответствующих средней степени тяжести.

Этап 3. Больным эпилепсией с ДР, не ответившим на терапию АД, была проведена болезнь-модифицирующая терапия препаратом экзогенного регуляторного цитокина – рекомбинантным ИЛ-2 человека (Ронколейкин®). В плазме крови больных ОГ до и после лечения определяли концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов, растворимого рецептора ИЛ-2 (sIL-2R),

основной акцент делался на показатели BDNF. Средняя концентрация BDNF у БЭД после лечения rIL-2h изменилась, однако среди больных этой подгруппы у 22 (68%) человек отмечалось клиническое улучшение в виде снижения выраженности ДР на фоне повышения уровня BDNF в крови до значений нормы (ЗД), а у оставшихся 10 (32%) БЭД данной динамики не отмечалось. Поскольку было выявлено, что уровень BDNF и другие показатели взаимосвязаны и играют роль в терапевтическом ответе, то с помощью дискриминантного анализа была сформирована модель прогноза ответа на терапию.

На основании данных (клинических, нейровизуализационных, иммунологических), полученных на 1-3 этапе, основная группа была разделена на 3 подгруппы с учетом ответа на терапию: 1 подгруппа – больные, не ответившие ни на АД, ни на комбинированное лечение; 2 – пациенты, не ответившие на АД, но ответившие на комбинированное лечение (АД и болезнь – модифицирующую терапию); 3 подгруппа — пациенты, ответившие на лечение АД. Информативными дифференциально-диагностическими признаками стали: основные метаболиты головного мозга, уровень BDNF в крови и степень тяжести ДР (рисунок 2).

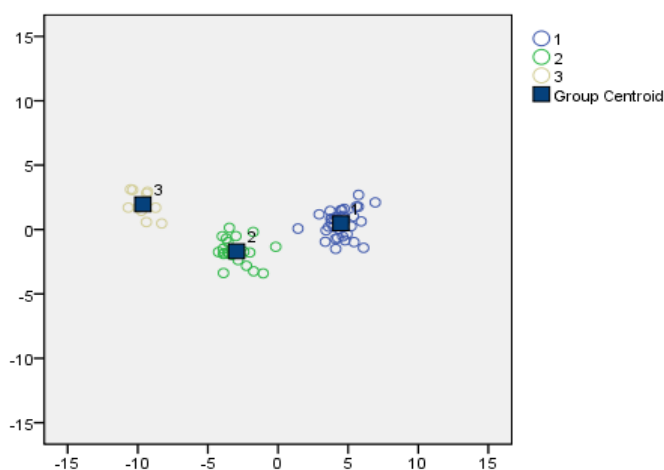


Рисунок 2. – групповые центроиды для каждой из подгрупп в зависимости от терапевтического ответа

На рисунке 2 изображены групповые центроиды и объекты в осях канонических функций (среднее значение функций для каждой подгруппы, что

помогает визуально оценить качество предложенной классификации по плотности объектов внутри каждой подгруппы и по отчетливости границ между классами).

Несмотря на высокую встречаемость депрессивных проявлений у 50% больных эпилепсией, эти расстройства зачастую остаются нераспознанными, в силу как атипичности проявлений, так и ввиду ошибочной диагностики: они трактуются как нежелательные явления терапии АЭП или когнитивные и поведенческие нарушения вследствие эпилепсии (Gonçalves E. Et al., 2018). Недооценка данной проблемы и неправильная тактика ведения таких пациентов приводит к целому ряду значимых социальных последствий, росту прямых и непрямых расходов на здравоохранение (Бурд С.Г. и соавт., 2008; Castro S. et al., 2018). В результате настоящего исследования уточнены клинические проявления эпилепсии, ассоциированной с депрессивными расстройствами, выделены основные симптомокомплексы депрессивных расстройств у БЭ. Выявлены особенности топографии нейродегенеративных изменений головного мозга, получены данные о снижении содержания основных церебральных метаболитов гиппокампа, повышении уровня провоспалительных цитокинов и снижении BDNF, изменении картины ЭЭГ у БЭД, отражающие нарушение функционирования нейронной сети на разных уровнях. На основании дискриминантного анализа результатов комплексной оценки клинических, психопатологических, нейровизуализационных и иммунологических данных, осуществленного методом пошаговой регрессии вперед, выявлены наиболее информативные дифференциально-диагностические признаки и разработана модель для определения ответа на терапию у БЭД, которая позволяет осуществить персонализированный выбор лечебной тактики для достижения максимального терапевтического эффекта, сформулированы прогностические критерии для определения принадлежности к той или иной группе по эффективности терапевтического ответа у БЭД.

ВЫВОДЫ

1. Клиническими особенностями эпилепсии, ассоциированной с депрессивными расстройствами, являются большой клинический полиморфизм

приступов в виде сочетания фокальных моторных и немоторных припадков с сохранением или нарушением осознанности, высокая частота трансформации приступов в билатеральные тонико-клонические ($p < 0,01$), а также фармако-резистентный тип течения заболевания ($p < 0,01$). Депрессивные расстройства у БЭ представлены тремя симптомокомплексами: депрессивно-ипохондрическим, астено-депрессивным и депрессивно - дисфорическим (29%, 58% и 13% больных, соответственно).

2. Выявлены нейрофизиологические особенности - локальные изменения БЭА коры головного мозга в лобно-височных областях (с правосторонним акцентом), наличие мультифокальности, синдрома ВБС ($p < 0,01$) и снижение фракционной анизотропии проводящих путей белого вещества, преимущественно справа; достоверное снижение уровня основных метаболитов гиппокампов.

3. Выявлен дисбаланс цитокинов, характеризующийся повышением уровня провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-8 и TNF), снижением антицитокина RAIL-1 и BDNF у БЭД, на основании этого установлена прямая корреляционная связь между иммунным дисбалансом и клинической выраженностью депрессивных нарушений.

4. Применение антидепрессантов позволяет достичь клинически значимого регресса депрессивных расстройств у 53,6% БЭД, а проведение болезнь-модифицирующей адьювантной терапии иммуномодулятором IL-2 (ронколейкином) к проводимой базовой АЭТ и тимоаналептической терапии АД больным с труднокураемыми депрессивными расстройствами, позволяет преодолеть терапевтическую резистентность и достичь статистически значимого улучшения клинико-параклинических показателей у 85,5% больных.

5. Комплексная оценка клинических параметров, нейроиммунологических и нейровизуализационных биомаркеров с помощью разработанной модели прогноза течения ассоциированных депрессивных расстройств у больных эпилепсией позволяет предопределить, с вероятностью более 95%, терапевтический ответ на различные виды лечения (стандартные и болезнь-модифицирующие).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогноз терапевтического ответа у больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами, полученный методом ретроспективного протокола на основании результатов исследования и оценки клинико-биологических параметров, позволит персонифицировать терапию, осуществить выбор правильной и своевременной тактики лечения депрессивных расстройств у больных эпилепсией, что позволит снизить расходы здравоохранения на лечение труднокурабельных пациентов с сочетанной патологией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо целенаправленно выявлять имеющиеся у пациентов симптомы депрессии с использованием специальных психометрических шкал, нейропсихологического тестирования и назначения обследования врачом-психиатром, учитывая высокую частоту встречаемости ДР у больных эпилепсией, сочетающихся с наличием у пациентов терапевтической резистентности, врачам.

2. Больным эпилепсией с ассоциированными ДР показано проведение дополнительных высокоинформативных нейровизуализационных (3 Т МРТ головного мозга; МРТ с трактографией; МРС гиппокампов), нейрофизиологических (ЭЭГ-видеомониторинг, спектральный анализ ЭЭГ) и иммунобиохимических методов обследования, что необходимо для улучшения диагностики ДР у БЭ, уточнения выраженности патологического процесса для выбора адекватной терапевтической тактики.

3. Рекомендована совместная курация БЭД неврологом и психиатром с целью своевременного назначения антидепрессантов для коррекции, выявленных депрессивных расстройств.

4. Рекомендовано проведение болезнь-модифицирующей терапии регуляторными цитокинами (психонейроиммуномодуляции) с целью преодоления терапевтической резистентности БЭД к антидепрессантам и повышению эффективности лечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Целесообразно дальнейшее изучение патогенетических механизмов эпилепсии и ассоциированных психических расстройств, выявление биомаркеров, определяющих развитие терапевтической резистентности заболевания и прогрессирование нарушения морфофункционального взаимодействия структур головного мозга. В перспективе целесообразно изучение данной проблемы с помощью других методов нейровизуализации (ПЭТ с ФДГ) с целью ранней диагностики, выявления новых патогенетических механизмов и поиска путей преодоления фармакорезистентности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. Капустина, Т.В. Обоснование тактики моно- или политерапии противоэпилептическими препаратами у больных эпилепсией / Л.В.Липатова, Т.В. Капустина // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** —2017. —№S1. —С. 84-88.
2. Капустина, Т.В. Расстройства биполярного спектра при эпилепсии: клиничко-психологическое исследование/ Л.В.Липатова, О.Н.Якунина, Н.А Сивакова, Г.В. Рукавишников, Т.В. Капустина, Г.Э. Мазо // **Психическое здоровье.**—2017. —№3(130). —Т.15. —С.28-34.
3. Капустина Т.В. Роль окислительного стресса в патогенезе эпилепсии / Л.В.Липатова, Е.Е.Дубинина, Д.В.Алексеева, Т.В.Капустина, Д.А.Егорова, Н.В.Леонова // **Сибирское медицинское обозрение.** —2017. —Т.1(103). —С.11-16.
4. Капустина Т.В. Исследование состояния про- и антиоксидантной системы у больных эпилепсией и оценка возможностей болезнь-модифицирующей терапии / Л.В.Липатова, Е.Е.Дубинина, Д.В.Алексеева, Т.В.Капустина, И.С.Лысенко, Д.А.Егорова, Н.В.Леонова// **Сибирское медицинское обозрение.** —2017. —Т.1(103). —С.38-43.
5. Капустина, Т.В. Выбор антидепрессантов для лечения ассоциированных с эпилепсией депрессивных расстройств/ Л.В.Липатова, Б.Г.Бутома, Т.В.Капустина // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** —2016. —№3.—Т.8. —С.34-44.

6. Капустина, Т.В. Нейровизуализационные особенности депрессивных расстройств у больных эпилепсией / Т.В.Капустина, Ж.И.Савинцева, М.В.Иванов, Л.В. Липатова // **Медицинский академический журнал.** —2016. —№4. —Т.16. —С.127-128.

7. Kapustina, T. Temporal epilepsy: morphological substantiation of psycho-emotional disorders / V.V. Yevstyhnieiev, O.V. Kysten, L.V.Lipatova, R.A. Sakovych, T.V. Kapustyna// **Международный неврологический журнал.**—2016. —№2(80). —С.13-18.

8. Капустина, Т.В. Нейропластичность млзга как предиктор терапевтического ответа больных эпилепсией и ассоциированной депрессии/ Л.В.Липатова, Н.Б.Серебряная, Т.В.Капустина, Н.А. Сивакова// **Аллергология и иммунология.** —2017. —№1. —Т.18. —С.60

9. Капустина, Т.В. Опыт применения цито-киновой терапии гIL-2h при эпилепсии.Возможности нейроиммунотуляции аффективных расстройств при эпилепсии / Л.В.Липатова, Н.Б.,Серебряная Н.А. Сивакова, Т.В.Капустина // **Аллергология и иммунология»**—2015. —№3. —Т.16. —С.300-301

10. Капустина, Т.В. Остро возникшие симптоматические эпилептические приступы и эпилептический статус /Л.В.Липатова, И.Г.Рудакова, Н.А.Сивакова , Т.В.Капустина// **Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова.** —2015. —№4. —Т.115. —С.24-29.

11. Капустина, Т.В. Иммуные нарушения у больных эпилепсией и возможности иммуномодуляции рекомбинантным человеческим интерлейкином il-2/ Л.В.Липатова, Н.Б.Серебряная, Н.А.Сивакова, А.В.Василенко, Т.В.Капустина // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** —2014. —№3. —Т.6. —С.6-12.

12. Kapustina, T. Features of metabolism of F18-fludeoxyglucose in brain among patients with epilepsy and associated depression/ L.Lipatova, T.Kapustina, A.Roshka // *Epilepsia*, 50 (Iss. 53), 2018: - P. 762.

13. Капустина, Т.В. Иммунобиохимические маркеры депрессивных расстройств у больных эпилепсией с позиций нейропластичности. / Т.В.Капустина Л.В.Липатова, М.В.Иванов //Материалы 4-й Костромской Всероссийской школы молодых ученых и специалистов в области психического здоровья с международным участием «Депрессия - вызов XXI века». — Кострома— 2018. —С.198-201.

14. Капустина, Т.В. Диффузно-тензорная томография и трактография головного мозга у пациентов с эпилепсией и депрессией/ Т.В. Капустина, Л.В.

Липатова, М.В. Иванов// XIII Всероссийская Школа молодых психиатров «Суздаль-2017». — Суздаль— 2017. — С.165-167.

15. Капустина Т.В. Клиника и лечение аффективных расстройств у больных эпилепсией/ Т.В. Капустина. // Материалы III-ей Всероссийской Костромской школы молодых ученых и специалистов в области психического здоровья. — Кострома—2016. —С.188-192.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – антидепрессанты

АЭП – антиэпилептические препараты

БЭ (КГ) – больные эпилепсией (контрольная группа)

БЭД (ОГ) – больные эпилепсией с ассоциированной депрессией (основная группа)

ВБС – вторичная билатеральная синхронизация

ДР – депрессивные расстройства

ЗД – здоровые добровольцы

МРС – МР (магнитно-резонансная) спектроскопия

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПА – пароксизмальная активность.

СА – спектральный анализ

ФА – фракционная анизотропия

ЭЭГ – электроэнцефалография

СРБ – С-реактивный белок

BDNF (Brain derived neurotrophic factor) – нейротрофический фактор мозга

CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement scale) – шкала общего клинического впечатления об изменении состояния. CGI-S (Clinical Global Impression-Severity scale) – шкала общего клинического впечатления о тяжести состояния

Cho (Choline) – холин

Cr (Creatine) – креатин

HDRS (Hamilton Rating Scale for Depression) – шкала оценки симптомов депрессии Гамильтона

NAA (N-acetyl aspartate) – N ацетиласпартат

DTI (Diffusion-tensor imaging) – трактография

IL-1 (interleukin-1) – интерлейкин-1 (ИЛ-1)

IL-1 β (interleukin-1 beta) – интерлейкин 1-бета (ИЛ-1 β)

IL-2 (interleukin-2) – интерлейкин 2 (ИЛ-2)

IL-6 (interleukin-6) – интерлейкин 6 (ИЛ-6)

IL-8 (interleukin-8) – интерлейкин 8 (ИЛ-8)

IL-10 (interleukin-10) – интерлейкин 10 (ИЛ-10)

RAIL-1 (receptor antagonist of IL-1) – рецепторный антагонист интерлейкина - 1

rIL-2 (recombinant IL-2) – рекомбинантный человеческий интерлейкин - 2