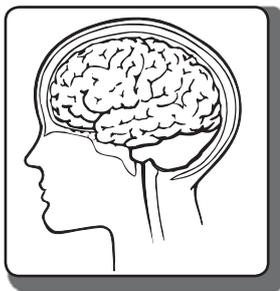


Неврология и психиатрия



УДК 616.151.21 : 612.015.301] :616.853 - 009.24 - 053.6].001.8

И.П. Дроздова, Т.А. Захарычева, Г.Г. Обухова, Г.П. Берзина

ПОКАЗАТЕЛИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ И НЕЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

*Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск*

Церебральные пароксизмальные состояния (ЦПС) являются важной медико-социальной проблемой, актуальность которой определяется их широкой распространенностью (около 20%) среди населения. Они отличаются полиморфизмом (эпилептические припадки, обмороки-синкопе, снохождение, энурез, метаболические судороги и др.), возможностью сочетания и трансформации приступов. Наши исследования касаются церебральных пароксизмов с потерей сознания эпилептической и неэпилептической природы.

В основе современных представлений на патофизиологию эпилептического пароксизма лежит положение о гиперактивности группы нейронов, составляющих эпилептический очаг и обладающих особыми морфологическими, физиологическими, биохимическими и другими свойствами. Причиной припадка является дисбаланс воздействия на эпилептический очаг возбуждающих и тормозных влияний с преобладанием возбуждения над торможением. В механизмах эпилептогенеза важная роль отводится мембранозависимым процессам. Несмотря на сравнительно небольшой объем, головной мозг млекопитающих (человека) потребляет значительную часть получаемого организмом кислорода (20%). Некомпенсированная активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), наблюдаемая при судорогах, может быть следствием многих причин, в том числе — дисфункции ферментных систем [6, 10]. При этом образуется большое количество активных форм кислорода (АФК) в клетке; активируются пероксиданты вследствие выхода из связанного в свободное состояние металлов переменной валентности (железа, меди и др.); увеличивается доступность полиненасыщенных жирных кислот инициаторам окисления и прооксидантам; уменьшается содержание в клетке естественных антиоксидантов. Независимо от

причин, дисбаланс в системе регуляции ПОЛ может привести к выраженному нарушению функции клеточных мембран и в конечном итоге к развитию или усугублению патологического процесса.

Свободнорадикальное окисление — нормальный механизм функционирования организма, который способствует уничтожению отживших клеток и предупреждает злокачественную трансформацию клеток; участвует в регуляции проницаемости мембран и в разрушении поврежденных хромосом; обеспечивает бактерицидные функции фагоцитов [5, 7, 11, 12].

Образование свободных радикалов контролируется многоступенчатой антиоксидантной системой. Она состоит из ферментных (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза) и неферментных (витамины Е и С, убихиноны, каротиноиды, липоевая кислота) антиоксидантов. При нарушении равновесия между оксидантной и антиоксидантной системами и недостаточной эффективности антиоксидантов возникает оксидантный стресс, который приводит к перекисному окислению липидов мембран, энергетическому дефициту в митохондриях и повреждению клеток.

Основными причинами уязвимости головного мозга к воздействию свободных радикалов являются высокий уровень потребления кислорода (20%); большое количество митохондрий в клетках; высокое содержание фосфолипидов, олеиновой кислоты, ионов железа; низкое содержание витамина А, каталазы, глутатионпероксидазы, церулоплазмينا; низкий уровень антиоксидантной защиты [1, 8, 9].

Непосредственной причиной обморока в большинстве случаев является ограничение кровоснабжения головного мозга ниже уровня, необходимого для поддержания нормального метаболизма. Острая гипоперфузия и аноксия

вещества головного мозга при обмороке предполагает изменение свободнорадикального статуса (СРС) пациентов [3].

Целью настоящего исследования явилось изучение роли оксидативного стресса в развитии функциональных нарушений деятельности мозга у лиц с ЦПС.

Задачи исследования:

1. Провести неврологическое и инструментальное обследование пациентов с ЦПС.

2. Оценить свободнорадикальный статус сыворотки крови.

Материалы и методы

Обследовано 112 мужчин с ЦПС в возрасте 17-27 лет — основная группа (средний возраст $22,5 \pm 1,34$ г.). Из них 32 чел. (28%) — с синкопе, 56 (49%) — с симптоматической и 26 (23%) — с идиопатической эпилепсией. Виды ЦПС устанавливали на основании результатов клиничко-инструментального обследования, критериев Международной противоэпилептической лиги (1989, 2001) и классификации вегетативных расстройств (А.М. Вейн и соавт., 1991; Low, 1996; Mathias, 2000). Контрольная группа — 28 здоровых мужчин 17-27 лет (средний возраст $22,2 \pm 1,87$ г.). Определены фиксированные сроки амбулаторного и стационарного обследования: оценки неврологического статуса, клиничко-лабораторных и инструментальных показателей — в межприступный период (исходно), в течение 24 ч от момента развития приступа. Все пациенты предоставили информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз эпилептического пароксизма устанавливался на основании критериев Международной лиги эпилептологов (2001 г.): наличие характерных классифицируемых фокальных или генерализованных эпилептических приступов, эпилептиформных изменений биоэлектрических потенциалов головного мозга, регистрируемых стандартной амбулаторной ЭЭГ или ЭЭГ-видеомониторингом, данных методов нейровизуализации.

Диагноз неэпилептических пароксизмов нейрогенной природы устанавливался при выявлении характерных клинических признаков (стереотипностью и кратковременностью приступа — 15-150 с), по результатам ортостатической пробы с мониторингом показателей гемодинамики и данными ЭКГ. При составлении выборки исключали текущие органические заболевания нервной и сердечно-сосудистой систем. Методы исследования: клиничский (соматический и неврологический статус); лабораторный (общий анализ крови и мочи); инструментальный (ЭКГ, КИТ, ЭЭГ, СКТ и МРТ ГМ).

Исследование свободнорадикальных процессов выполнялось на базе ЦНИЛ ГОУ ВПО «ДВГМУ» Росздрава. Интенсивность ПОЛ в сыворотке крови измеряли люминесцентным спектрометром LS-50B фирмы «Perkin Elmer» (Швейцария) путем определения интенсивности спонтанной и индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) по методике Ю.А. Владимирова и соавт. [2, 4]:

— светосумма спонтанной ХЛ за 1 мин (S spont.) — отражает интенсивность свободнорадикальных процессов;

— максимум «быстрой» вспышки (H ind.), индуцированной ХЛ, — свидетельствует о содержании гидроперекисей липидов;

Резюме

В работе представлены результаты обследования 112 пациентов с церебральными пароксизмальными состояниями в возрасте 17-27 лет. Изучены жалобы, неврологический статус. Проведена оценка свободнорадикального статуса сыворотки крови.

После приступа (эпилептического припадка, синкопального состояния) установлена активизация свободнорадикальных процессов с гиперфункцией активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов. Наблюдается умеренная активация свободнорадикальных процессов на фоне морфологических повреждений тканей головного мозга как причин церебральных пароксизмов. Обсуждаются возможные пути коррекции выявленных нарушений.

Ключевые слова: обморок, синкопе, эпилептический припадок, подростки, свободнорадикальное окисление, хемилюминесценция.

I.P. Drozdova, T.A. Zakharicheva, G.G. Obukhova,
G.P. Berezina

FREE RADICAL OXIDATION INDEXES IN PATIENT WITH EPILEPTIC AND NON EPILEPTIC PAROXYSMAL CONDITION

Far Eastern state medical university, Khabarovsk

Summary

The article presents the results of examination of 112 patients with cerebral paroxysmal condition at the age of 17-27. The authors studied complains, neurological status. Free radical status in blood serum has been studied. After an attack (epileptic seizures, syncope condition) activation of free radicals with hyper function of active forms of oxygen and lipid peroxide oxidation. There is moderate activation of free radical processes at the background of morphological damage of cerebral tissues as the cause of cerebral paroxysm. The authors discuss the ways of correction of the revealed pathologies.

Key words: syncope, fainting, epileptic attack, adolescents, free radicals oxidation, chemiluminescence.

— светосумма после «быстрой» вспышки за 2 мин (S ind.) — отражает скорость образования перекисных радикалов.

Кинетику ХЛ, инициированную перекисью водорода в присутствии люминола [1], анализировали по следующим параметрам:

— светосумма люминол-зависимого свечения (ЛЗС) в течение 1 мин (S spont.), величина которой пропорциональна содержанию гидроксильных радикалов;

— максимум свечения (H ind.) — указывает на потенциальную способность биологического объекта к перекисному окислению;

— светосумма ЛЗС за 2 мин (S ind.), величина которой свидетельствует об активности антиоксидантной антирадикальной защиты. Показатели выражали в относительных единицах.

Результаты и обсуждение

В структуре этиологии симптоматических форм эпилепсии подавляющее большинство было представлено

Показатель свободнорадикального статуса крови у пациентов с эпилептическими и неэпилептическими церебральными пароксизмами (отн. ед.)

Показатель	S spont	H ind	S ind	S spont	H ind	S ind
Группа сравнения, n=28	1,0325 ±0,076	1,62 ±0,03	3,201 ±0,15	1,04 ±0,05	1,38 ±0,032	2,519 ±0,134
Неэпилептические пароксизмы, n=32	1,233 ±0,024	1,392 ±0,054	2,527 ±0,22	0,937 ±0,016	1,03 ±0,066	2,713 ±0,154
После синкопа, n=12	1,54 ±0,12*	1,44 ±0,16	3,56 ±0,34	1,19 ±0,09	1,54 ±0,045	1,98 ±0,195*
Эпилептические пароксизмы, n=82	1,028 ±0,128	1,3598 ±0,27	3,617 ±0,87	1,09 ±0,08	2,645 ±0,23*	2,863 ±0,18
После эпилептического припадка, n=18	2,89 ±0,34*	2,93 ±0,25*	6,52 ±0,79*	2,34 ±0,21*	3,2 ±0,33*	0,68 ±0,046*

Примечание. * — $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения.

черепно-мозговой травмой — 21 (37,5%) чел., со средней длительностью заболевания эпилепсией 7,16±2,37 лет. Резидуальные явления энцефалопатии как причины эпилепсии встречались в 18 случаях (32,14%), средняя длительность заболевания эпилепсией — 15,07±1,45 г. Последствия инфекционных поражений нервной системы (менингоэнцефалиты) наблюдались у 7 (12,5%) пациентов, длительность заболевания эпилепсией — 10,5±4,45 лет. Общая средняя длительность заболевания с рамках симптоматических форм эпилепсии составила 10,91±2,76 г. Дебют симптоматических и идиопатических форм эпилепсии встречался у 11 (13,41%) пациентов, ремиссия заболевания наблюдалась также у 13 (15,85%) пациентов.

Использование методов компьютерной и магнитно-резонансной томографии позволило верифицировать структурные нарушения головного мозга у больных с эпилептическими пароксизмами: атрофические изменения (гидроцефалия ex vasculo) в 19,51% случаев, негрубо выраженную очаговую и диффузную атрофию коры головного мозга (21,95%), кисты различной локализации (13,41%). Данные изменения следует расценивать как неспецифические признаки резидуальной органической патологии и как следствие воздействия на головной мозг эпилептического процесса — гипоксии, метаболических и гемодинамических нарушений. У 45,13% больных патологии головного мозга при нейровизуализационных исследованиях выявлено не было.

Электроэнцефалографические изменения имели следующие характеристики: нерегулярный альфа-ритм был выявлен у 32,93% пациентов, диффузное усиление медленноволновой активности — у 14,63%, локальное усиление медленноволновой активности — у 68,29% больных, пароксизмальная активность (неспецифическая, диффузная) — у 19,51%, локальная неспецифическая активность — у 26,83% пациентов, фокальная эпилептическая активность — у 14,63%.

В группе пациентов с синкопальными состояниями на основании анамнеза, неврологической дефицитарной симптоматики, данных нейровизуализации и показателей биоэлектрической активности головного мозга была выделена подгруппа с резидуальными явлениями перинатальной энцефалопатии (РЭП). В соответствии с этим синкопы расценивали в структуре резидуальных явлений. У пациентов без перинатальных повреждений в анамнезе

Показатель свободнорадикального статуса крови у пациентов с синкопами и в зависимости от формы эпилепсии (отн. ед.)

Показатель	S spont	H ind	S ind	S spont	H ind	S ind
Группа сравнения, n=28	1,0325 ±0,14	1,62 ±0,056	3,201 ±1,023	1,04 ±0,023	1,38 ±0,144	2,519 ±0,43
Синкопы с РЭП и ММД, n=14	1,463 ±0,112	2,3667 ±0,19*	2,8333 ±0,98*	1,3567 ±0,156	1,033 ±0,421	2,0167 ±1,011
Синкопы без РЭП, n=18	1,469 ±0,23	1,625 ±0,33	2,9435 ±0,76*	1,1005 ±0,42	1,019 ±0,155	2,98 ±0,23
Эпилепсия идиопатическая, n=26	1,65 ±0,134	1,98 ±0,332	3,67 ±1,43*	1,43 ±0,57	2,66 ±0,356*	2,67 ±1,23
Эпилепсия симптоматическая, n=56	1,78 ±1,21	1,01 ±0,32	4,12 ±1,23*	2,78 ±0,54*	2,797 ±0,33*	3,18 ±1,28*

Примечание. * — $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения.

синкопальные состояния возникали на фоне дисфункции вегетативной нервной системы в рамках нейрогенных обмороков. Средняя продолжительность заболевания в группе с неэпилептическими пароксизмами составила 7,9±1,16 лет.

В межприступном периоде показатели свободнорадикального статуса в группе сравнения и подгруппах с церебральными пароксизмами значимо не различались ($p > 0,05$) (табл. 1). Отмечалось лишь некоторое снижение показателя S2 у пациентов с синкопами и повышение показателя H у пациентов с эпилептическими пароксизмами. Однако отсутствие совокупных изменений других показателей перекисного окисления липидов не может трактоваться как закономерные явления.

У всех пациентов с ЦПР после приступа (обморока, припадка) имела место активация свободнорадикальных процессов с гиперфункцией активных форм кислорода (АФК) и продуктов ПОЛ, о чем свидетельствовало достоверное, по сравнению с контролем ($p < 0,05$), повышение показателей интенсивности базальной и стимулированной хемилуминесценции. Так, показатель S1 после обморока был в 1,5 раза, а после припадков — в 2,8 раза выше, чем в контрольной группе. Активизировались первичные и промежуточные этапы процесса ПОЛ с увеличением показателя H в 1,8 раза. Скорость образования перекисных радикалов липидной природы (S2) также увеличилась, но у пациентов с обмороками, в отличие от лиц с припадками (возросла в 2,04 раза), не была статистически значимой. Содержание гидроксильных радикалов (S3) увеличилось в 2,3 раза (табл. 1).

Таким образом, процесс потери сознания характеризуется активацией свободнорадикального статуса на организменном уровне, выраженном в случае эпилептического пароксизма. Продолжительный по времени период бессознательного состояния и более энергозатратный для клеток головного мозга эпилептический припадок, вероятно, и объясняет выявленные нами изменения показателей СРС крови.

С целью определения влияния органических (морфологических) изменений структуры вещества головного мозга нам представилось интересным сравнить показатели СРС крови у пациентов с резидуальными явлениями перинатальной энцефалопатии с синкопальными состояниями и показатели пациентов с симптоматическими

формами эпилепсии в межприступном периоде. В группе пациентов с РЭП отмечалось статистически значимое увеличение показателя Н (в 1,46 раза) и прослеживалась тенденция к увеличению показателей S1, S3 ($p>0,05$). Однако изменения были незначительно отличны от таковых ($p>0,05$) в группе пациентов с синкопальными состояниями, но без признаков РЭП.

У пациентов с симптоматическими формами эпилепсии различной этиологии отмечается статистически значимое увеличение показателей S2 (в 1,29 раза), S3 (в 2,67 раза), Н (в 2,03 раза), S4 (в 1,26 раза). Последние, в свою очередь, также превышают аналогичные параметры в группе пациентов с идиопатической формой эпилепсии. Однако у пациентов с эпилептическими церебральными пароксизмами без морфологических повреждений головного мозга (идиопатические формы эпилепсии) также наблюдается увеличение показателя Н (в 1,88 раза) и прослеживается тенденция к увеличению всех показателей СРС крови относительно группы сравнения (табл. 2).

Таким образом, можно заключить, что активация процессов перекисного окисления липидов происходит в первые часы после церебрального пароксизма с потерей сознания и более выраженная в случае эпилептического припадка. В свою очередь, морфологическое повреждение вещества головного мозга вследствие РЭП, травм, воспалительных изменений в рамках причины церебральных пароксизмов также характеризуется относительной активацией процессов ПОЛ крови. Нам представляется целесообразным рекомендовать применение антиоксидантов в комплексной терапии церебральных пароксизмальных состояний.

Выводы

1. Оксидантный стресс (ОС) с избыточным образованием АФК и продуктов ПОЛ — облигатное звено в патогенезе ЦПР.

2. Механизм ингибирующего действия ОС при эпилептических и неэпилептических пароксизмах требует дальнейшего изучения.

3. Вероятно, препараты с антиоксидантной направленностью повышают устойчивость мозга пациентов с ЦПР к свободнорадикальному повреждению.

Л и т е р а т у р а

1. Авакян Г.Н., Стойко М.И., Бадалян О.Л. и др. Применение антиоксиданта группы 3-оксипиридина в

комбинированной патогенетической терапии больных парциальными эпилепсиями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2005. - №6. - С. 21-25.

2. Арутюнян А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: метод. рек. - СПб.: Наука, 2000. 198 с.

3. Балашов В.П., Балькова Л.А., Корнилова Т.И. Опыт применения антиоксидантов для лечения синдрома слабости синусового узла у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2001. - №6. - С. 60.

4. Владимиров Ю.А. // ВИНТИ АН СССР: Итоги науки и техники. Сер. Биофизика. - М., 1991. - Т. 29. - 147 с.

5. Дудина Ю.В. Иммунологические факторы поражения мозга при эпилепсии // Дальнев. мед. журнал. - 2007. - №4. - С. 116-118.

6. Кобелев Е.В. Активация антиоксидантных механизмов мозга в условиях электрической стимуляции палеocerebellлярной коры // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2008. - №2. - С. 14-15.

7. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. - М.: Фирма «Слово», 2006. - 556 с.

8. Хмелевская И.Г., Афанасьев В.А., Калинина Е.В. Иммунометаболический статус детей с различными формами эпилепсии // Курский науч.-практ. вестник. - 2002. - №2. - С. 13-25.

9. Холин А.В., Одинак М.М., Литвиненко И.В. и др. Особенности формирования нейродеструктивных процессов и нейропротективная терапия при заболеваниях нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2001. - №11. - С. 64-68.

10. Bayir H., Kagan V.E., Tyurina Y.Y. // *Pediatr Res.* - 2002. - Vol. 51. - P. 571-578.

11. Loh K., Huang S., Silva R. et al. // *Curr Alzheimer Res.* - 2006. - Vol. 9. - P.327.

12. Ringel F., Bieringer F., Beathmann A. et al. // *J. Neurotrauma.* - 2006. - Vol. 24. - P. 163.

Координаты для связи с авторами: Дроздова Ирина Петровна — аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом психиатрии и наркологии ФПКи ППС ДВГМУ; Захарычева Татьяна Адольфовна — доктор мед. наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом психиатрии и наркологии ФПКи ППС ДВГМУ; Обухова Галина Григорьевна — канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник ЦНИЛ ДВГМУ; Березина Галина Петровна — лаборант-исследователь ЦНИЛ.

