Карагандинский медицинский университет имени Петра Поспелова

Аннотация диссертационной работы на соискание степени
доктора философии (PhD)

Влияние управляемой нейромодуляции на уровень биомаркеров у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией

8D10100 – «Медицина»

Исполнитель: Абзалова Вероника Фаритовна

Научный руководитель
доктор медицинских наук
Тулеубаев Берик Еркебуланович
Заведующий кафедрой травматологии и нейрохирургии
НАО "КМУ им. П. Поспелова"

Зарубежный консультант
Кандидат медицинских наук
Дмитриев Александр Борисович
Врач-нейрохирург,
Центр Новых Медицинских Технологий
г. Новосибирск. Россия

Республика Казахстан

Караганда 2026

Введение

Актуальность проблемы. Эпилепсия представляет собой одно из наиболее распространенных, гетерогенных и социально дезадаптирующих хронических заболеваний центральной нервной системы, которым, по оценкам ВОЗ, страдают порядка 50 миллионов человек в мире [1]. Заболевание сопровождается существенным экономическим бременем, высокой коморбидностью и повышенным риском преждевременной смерти. Несмотря на постоянное развитие фармакотерапии, около 30% пациентов формируют когорту лиц с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ). Именно эта категория больных, испытывающих некупируемые тяжелые судороги и постоянную угрозу внезапной смерти при эпилепсии (SUDEP), представляет собой наиболее сложную клиническую задачу [2,3]. Ситуация усугубляется тем, что наиболее уязвимой группой пациентов с ФРЭ является детское население. Хроническая пароксизмальная активность оказывает разрушительное воздействие на развивающийся головной мозг, нарушая процессы нейроонтогенеза, что закономерно ведет к задержке психомоторного развития, стойкому когнитивному дефициту и глубокой социальной дезадаптации как самого ребенка, так и его семьи [4].

Ограничения хирургии и приоритет VNS у детей. Исторически основным радикальным методом лечения ФРЭ являлась резективная хирургия, однако ее применение лимитировано локализацией очагов в элоквентных зонах головного мозга или мультифокальностью поражения, а также сложностью эпилептогенной сети [5,6]. В качестве эффективной альтернативы выступают методы управляемой нейромодуляции. Важно подчеркнуть, что, хотя высокотехнологичные инвазивные методики — как для углубленной диагностики (стерео-ЭЭГ), так и для лечебной нейромодуляции (глубокая стимуляция мозга, DBS) — сегодня успешно интегрируются в отечественную клиническую практику (в том числе на базе нашего центра) у взрослых пациентов, их применение у детского населения по-прежнему сталкивается с серьезными анатомическими, возрастными и методологическими барьерами. Как следствие, базовой и единственной доступной опцией хирургического лечения для наиболее уязвимой детской когорты на настоящее время остается стимуляция блуждающего нерва (VNS) [7,8].

Патофизиология отсроченного эффекта VNS и нейровоспаление. Смещение фокуса на VNS-терапию ставит перед клиницистами фундаментальную проблему: ее терапевтический ответ обладает высокой вариабельностью и носит отсроченный (кумулятивный) характер. Понимание причин длительного накопления эффекта требует сдвига патофизиологической парадигмы. Современные исследования доказывают, что патогенез фармакорезистентности обусловлен так же хроническим стерильным нейровоспалением и нарушением целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). В данном контексте отсроченный клинический ответ VNS объясняется тем, что стимуляция действует не только как электрофизиологический десинхронизатор, но и как механизм системной иммунологической коррекции путем активации холинергического противовоспалительного пути [9,10,11,12,13,14].

Постановка научной проблемы. На фоне отсроченного эффекта VNS традиционные критерии оценки терапии сталкиваются с объективными ограничениями. Клинический мониторинг, базирующийся на ведении дневников приступов родителями, неизбежно сопряжен с высокой долей субъективности, фрагментарностью фиксации и риском

пропуска атипичных приступов. Инструментальные методы также имеют свои пределы. Структурная нейровизуализация (МРТ) неинформативна для оценки динамики ответа на нейромодуляцию, поскольку действие VNS не вызывает макроскопических морфологических изменений в тканях мозга. В то же время рутинная скальповая ЭЭГ, оставаясь базовым методом, не всегда коррелирует с истинным состоянием пациента. Клиническая практика демонстрирует частые диссоциации: клиническое урежение приступов может не сопровождаться немедленным исчезновением эпилептиформной активности на ЭЭГ, и наоборот.

Таким образом, рутинные клинико-инструментальные методы обладают определенной методологической ограниченностью для объективной оценки истинной картины заболевания, так и для всестороннего мониторинга динамики биологического ответа ткани мозга на проводимую терапию.

Обоснование предлагаемого решения. В связи с этим возникает критическая необходимость в интеграции молекулярных биомаркеров, которые могли бы стать малоинвазивным, быстрым, надежным и доступным инструментом объективного мониторинга. Оценка динамики нейроспецифических маркеров клеточного повреждения (UCH-L1, NSE) и ключевого индуктора нейровоспаления (HMGB1), чье нарастание и экстравазация в системный кровоток сопряжены с нарушением функциональной целостности гематоэнцефалического барьера, — предлагает инновационное трансляционное решение [15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25]. Мониторинг данных маркеров не только расширит фундаментальное понимание противовоспалительных свойств VNS, но и предоставит объективный критерий для оценки кумулятивного биологического ответа. Это создает предпосылки для оценки терапевтического ответа еще до манифестации явных улучшений на ЭЭГ, а также для последующей персонализации параметров стимуляции у каждого пациента.

Цель исследования.

Оценить патогенетическую значимость и продольную динамику периферических биомаркеров нейровоспаления и нейродегенерации (NSE, UCH-L1, HMGB1) у пациентов детского возраста с фармакорезистентной эпилепсией на фоне VNS-терапии в сопоставлении с группой консервативного лечения.

Задачи исследования:

1. На основе анализа характера структурных изменений головного мозга (по данным МРТ) и нарушений биоэлектрической активности (по данным ЭЭГ) определить клинические критерии нецелесообразности радикальной хирургии у детей исследуемой когорты и, с учетом ограничений интракраниальных вмешательств (SEEG, ANT-DBS) в отечественной педиатрической практике, оценить клинико-электрофизиологическую эффективность VNS-терапии.
2. Определить исходные (базовые - на момент включения в исследование) уровни специфических биомаркеров нейровоспаления и нейродегенерации (HMGB1, NSE, UCH-L1) в плазме крови у пациентов детского возраста с ФРЭ в основной группе (до имплантации системы VNS) и в группе сравнения (продолжающей исходную, противоэпилептическую терапию).
3. Изучить лонгитюдную динамику концентраций указанных биомаркеров на протяжении 12-месячного периода после имплантации системы VNS (в контрольных точках: 3, 6 и 12 месяцев) в сопоставлении с показателями группы сравнения, продолжающей исключительно консервативную терапию в аналогичные временные интервалы.

4. Оценить наличие, направление и силу корреляционной связи между изменениями уровней биомаркеров и клинической эффективностью VNS-терапии (степенью редукции частоты судорожных приступов) для патогенетического обоснования роли системной нейроиммуномодуляции.

Научная новизна.

Впервые в рамках проспективного контролируемого клинического исследования проведена лонгитюдная (12-месячная) оценка специфической панели биомаркеров, отражающих уровень нейровоспаления и нейродегенерации у детей с фармакорезистентной эпилепсией на фоне стимуляции блуждающего нерва (VNS).

Впервые проведен комплексный корреляционный анализ, демонстрирующий, что накопительный клинический эффект VNS-терапии сопряжен с объективно измеряемой системной иммуномодуляцией: ранним снижением UCH-L1 и отсроченным подавлением DAMP-сигнализации (редукцией уровня HMGB1).

Разработан и внедрен в клиническую практику способ оценки биологического ответа и лабораторного мониторинга эффективности стимуляции блуждающего нерва (VNS) у детей с фармакорезистентной эпилепсией (свидетельство о внесении сведений в Государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом Республики Казахстан № 78900), позволяющий объективизировать наступление терапевтического ответа на молекулярном уровне (Приложение П).

Практическая значимость.

1. Верификация скрытого биологического ответа на терапию.

Доказанная прямая корреляция между клиническим улучшением и снижением концентрации HMGB1 и UCH-L1 позволяет использовать эти белки в качестве дополнительных объективных лабораторных индикаторов эффективности VNS-терапии, доказывающих, что противосудорожный эффект VNS реализуется, в том числе за счет купирования хронического нейровоспаления и восстановления барьерных функций.

2. Объективизация болезнь-модифицирующего эффекта.

В условиях, когда VNS-терапия является основным доступным нейромодуляционным методом хирургической курации пациентов младшего возраста (<18 лет) в РК, ожидание клинического эффекта терапии требует объективного обоснования. В ситуациях амбивалентной клинико-электрофизиологической картины (когда дневники приступов неинформативны, а паттерны ЭЭГ нестабильны), разработанный профиль биомаркеров позволяет количественно верифицировать нейропротекторное и противовоспалительное действие стимуляции. Регистрация снижения воспалительных маркеров дает клиницисту доказательную базу того, что терапия реализует свой болезнь-модифицирующий эффект.

3. Формирование базы для предиктивной аналитики.

На основе впервые полученных лонгитюдных данных динамики нейродегенеративных, нейровоспалительных белков заложен методологический фундамент для дальнейших исследований. Это предоставляет клинической практике патогенетически обоснованную панель для будущей разработки алгоритмов ранней стратификации пациентов (респондер/нон-респондер) и персонализации параметров нейростимуляции.

4. Разработанные научно-практические положения внедрены в практическое здравоохранение и образовательную деятельность (*Приложение П)*:
Акт внедрения в клиническую практику КГП на ПХВ «Многопрофильная областная детская больница» (г. Караганда);
Акт внедрения в клиническую практику КГП на ПХВ «Многопрофильная больница им. проф. Х.Ж. Макажанова» (г. Караганда) — метод ANT-DBS;
Акт внедрения в клиническую практику КГП на ПХВ «Многопрофильная больница им. проф. Х.Ж. Макажанова» (г. Караганда) — метод SEEG;
Акт внедрения в учебный процесс НАО «Карагандинский медицинский университет».

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Длительная стимуляция блуждающего нерва (VNS) у детей с фармакорезистентной эпилепсией обладает нейроиммуномодулирующим эффектом, проявляющимся в статистически значимом снижении в системном кровотоке уровней биомаркера нейродегенерации и проницаемости ГЭБ (UCH-L1) на 29,5% уже к 6-му месяцу с двукратной редукцией к 12-му месяцу терапии (на 49,7%; $p < 0,001$), а также отсроченном снижении ключевого индуктора стерильного нейровоспаления (алармина HMGB1) на 31,2% ($p < 0,001$) к концу года наблюдения. Отсутствие аналогичной динамики в группе консервативной терапии подтверждает специфическое болезнь-модифицирующее влияние VNS на восстановление функциональной состоятельности гематоэнцефалического барьера и подавление нейровоспалительного каскада.

2. Лонгитюдная динамика снижения концентраций молекулярных биомаркеров HMGB1 и UCH-L1 продемонстрировала статистически значимую прямую корреляционную связь с клинической эффективностью VNS-терапии (степенью редукции частоты судорожных приступов), сильную прямую связь для UCH-L1 ($r= 0,79$; $p <0,05$) и умеренную связь для провоспалительного алармина HMGB1 ($r = 0,63$; $p <0,05$). Полученные закономерности выступают объективным лабораторным индикатором патогенетического ответа на проводимую нейромодуляцию. Сохранение концентраций указанных биомаркеров без статистически значимой динамики к снижению в группе консервативной терапии ($p> 0,05$) подтверждает патогенетическую специфичность действия VNS терапии.

3. Системный маркер острого повреждения (нейрон-специфическая енолаза, NSE) характеризуется высокой транзиторной дисперсией и не отражает кумулятивного болезнь-модифицирующего эффекта VNS-терапии. Отсутствие статистически значимого снижения уровня маркера в течение 12 месяцев наблюдения (критерий Фридмана, $\chi2= 5,34$; $p = 0,149$) и отсутствие корреляции с редукцией частоты судорог ($r = -0,04$; $p> 0,05$) доказывают, что NSE в долгосрочной перспективе является малоинформативным маркером для мониторинга результатов лечения.

Апробация и публикации.

По теме диссертационного исследования опубликовано 3 научные статьи в международном рецензируемом журнале Frontiers in Human Neuroscience, входящем в первый квартиль (Q1) баз данных Scopus и Web of Science.

Апробация работы.

Материалы и результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на международных научных форумах:

4-е Промежуточное заседание Международного общества нейромодуляции (INS 4th Interim Meeting, г. Алматы, Казахстан, 2–4 октября 2025 г.);

4- 17-й Всемирный конгресс Международного общества нейромодуляции (17th World Congress of the International Neuromodulation Society - INS 2026, г. Лиссабон, Португалия, 9–14 мая 2026 г.).

Работа представлена на расширенном заседании кафедры хирургических болезней 26.05.2026.

Объем и структура диссертации:

Диссертация изложена на 98 страницах основного текста компьютерного набора текстового редактора Microsoft Word, состоит из введения, 3 разделов основной части, заключения и списка использованных источников. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 8 рисунками. Список литературы включает 178 источников на русском и английском языках. Диссертация дополнена 13 приложениями.

Материал и методы

Дизайн исследования:

Данное исследование представляет собой проспективное, рандомизированное, контролируемое клиническое исследование.

Объект клинического исследования

Ввиду отсутствия в Республике Казахстан специализированного персонифицированного регистра педиатрических пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ), определение масштаба целевой популяции проводилось методом эпидемиологической экстраполяции. Фактическую базу первичного клинического скрининга за период исследования составили 145 пациентов детского возраста, обратившихся за специализированной помощью. На этапе многоступенчатой фильтрации к пулу из 145 человек были применены строгие критерии включения и исключения, позволившие сформировать строго верифицированную выборку из 53 кандидатов.

На этапе, предшествующем распределению, законные представители 13 из 53 отобранных пациентов воздержались от участия в протоколе рандомизации, отдав предпочтение продолжению текущего лечения и отказавшись от вероятности хирургического вмешательства. Оставшиеся 40 пациентов методом простой компьютерной рандомизации (генератор псевдослучайных чисел MS Excel) были распределены в соотношении 1:1 на две сопоставимые группы: когорту VNS-терапии ($n = 20$) и группу сравнения ($n = 20$).

Для подтверждения того, что фактически сформированная выборка ($N = 40$) обладает достаточной статистической мощностью для получения достоверных результатов, было проведено априорное математическое моделирование в среде G*Power (версия 3.1.9.7). Методологической основой послужил проспективный лонгитюдный дизайн работы, направленный на оценку внутригрупповой динамики ключевых клинико-лабораторных параметров (частоты судорожных приступов и концентраций специфических белков UCH-L1, HMGB1 и NSE) в четырех связанных временных точках: исходно, через 3, 6 и 12 месяцев (число контрольных точек $k = 4$, число степеней свободы межвременных сравнений $df = 3$). В качестве базы для расчета была выбрана модель одномерного дисперсионного анализа повторных измерений (ANOVA: Repeated measures, within factors), выступающая прямым параметрическим аналогом непараметрического рангового критерия Фридмана.

Расчет строился исходя из консервативных требований доказательной биостатистики: фиксации стандартного двустороннего уровня значимости ($\alpha = 0,05$) и целевой статистической мощности не менее 80% ($1 – \beta = 0,80$). Была заложена умеренная

внутрииндивидуальная корреляция повторных наблюдений ($\rho = 0,5$) при коэффициенте сферичности $\varepsilon = 1,0$. Исходя из клинических предпосылок, в модель выявления был заложен умеренный (средний) размер эффекта по классификации Дж. Коэна ($f = 0,30$).
В результате проведенного моделирования минимально необходимый расчетный объем составил 17 пациентов на группу. Однако, опираясь на методологический принцип Э. Леманна — Д. Питмана об асимптотической относительной эффективности ранговых тестов, была учтена поправка на возможную потерю мощности (около 15%) при переходе от параметрического анализа к непараметрическому критерию Фридмана. С учетом данной поправки требуемый объем составил 20 пациентов в каждой группе (при параметрах нецентральности $\lambda = 12,24$; критическом значении $F = 2,80$; степенях свободы ошибки $df = 48$ и итоговой расчетной мощности $1 – \beta = 81,5\%$), что полностью соответствует объему набранной клинической когорты.
Основная группа (n=20): имплантация системы стимуляции блуждающего нерва (VNS) в сочетании с оптимизированной противосудорожной терапией;
Группа сравнения (n=20): продолжение оптимизированной противосудорожной терапии (исключительно медикаментозное лечение).
Сравниваемые группы были исходно гомогенны по полу, возрасту и частоте эпилептических приступов.
Базы и сроки проведения исследования. Исследование реализовано в 2023–2026 гг. начиная с клинико-инструментального скрининга пациентов на базе нейрохирургического отделения КГП на ПХВ «Многопрофильная областная детская больница» г. Караганды. Лабораторная часть работы выполнена совместно с лабораторией ТОО «КДЛ ОЛИМП» (г. Караганда).

Критерии включения:

Возраст: от 4 до 9 лет на момент скрининга;
Тип эпилепсии: подтвержденный диагноз фармакорезистентной фокальной эпилепсии (в соответствии с классификацией ILAE 2017 года); документально подтвержденная неэффективность двух и более адекватно подобранных и применяемых схем противоэпилептических препаратов (в виде монотерапии или в комбинации), что соответствует консенсусному определению лекарственно-устойчивой эпилепсии ILAE;
Семиология приступов: наличие фокальных приступов с переходом в билатеральные тонико-клонические (с быстрой билатерализацией, ILAE 2017 г.);
Стабильный терапевтический режим: сохранение стабильных дозировок противоэпилептических препаратов в течение как минимум 3 месяцев до момента включения в исследование;
Невозможность резективного вмешательства: отсутствие четко очерченного эпилептогенного фокуса, доступного для резекции, наличие очагов в функционально значимых структурах головного мозга или наличие мультифокальных поражений;
Информированное согласие: наличие письменного информированного согласия, полученного от законных представителей (опекунов) пациента.

Критерии исключения:

Прогрессирующие заболевания ЦНС: диагностированные нейродегенеративные или метаболические расстройства, а также наличие внутричерепных объемных образований;
Психогенные приступы: документально подтвержденный анамнез психогенных неэпилептических приступов (ПНЭП);
Факторы, искажающие уровень биомаркеров: наличие острой инфекционной патологии, аутоиммунных заболеваний или хронических воспалительных процессов в стадии обострения (включая нейроинфекции и системные заболевания соединительной ткани), способных исказить системные уровни HMGB1, NSE или UCH-L1;
Тяжелые соматические патологии: декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания (в частности, нарушения сердечного ритма или проводимости), а также тяжелая печеночная или почечная недостаточность;
Хирургический анамнез: перенесенная ранее резективная операция по поводу эпилепсии или имплантация других систем нейростимуляции;
Анатомические противопоказания: перенесенная ранее ваготомия или анатомические аномалии, препятствующие имплантации электродов на левый блуждающий нерв;
Комплаентность: ожидаемая неспособность пациента или его законных представителей соблюдать протокол исследования и график контрольных визитов.

На проведение исследования получено одобрение Комиссии по биоэтике при НАО «Медицинский университет Караганды», протокол №3 от 27 февраля 2024 года.

Сбор данных и индивидуальная регистрационная карта (ИРК)

Для каждого пациента была заполнена индивидуальная регистрационная карта (ИРК), которая включала следующие данные:

- Демографические и антропометрические показатели: индивидуальный идентификационный код пациента (ID), пол, возраст, масса тела;
- Анамнез заболевания и клинический статус: возраст дебюта эпилепсии, тип и частота приступов, этиология; оценивались неврологический статус и общее состояние, учитывались сопутствующие заболевания;
- Данные нейровизуализации: результаты МРТ головного мозга;
- Данные электрофизиологического обследования: результаты ЭЭГ-мониторинга;
- Протокол лечения: для основной группы - протокол операции по имплантации VNS и параметры стимуляции; для обеих групп - перечень и дозы принимаемых противоэпилептических препаратов;
- Данные лабораторных исследований: результаты определения уровней HMGB1, NSE и UCH-L1 в плазме крови на исходном уровне, а также через 3, 6 и 12 месяцев; дополнительно оценивались показатели общего и биохимического анализов крови;
- Оценка клинической эффективности: данные о частоте и тяжести приступов на контрольных визитах.
- Заключения осмотра нейрохирурга совместно с невропатологом и педиатром на контрольных визитах с оценкой общего состояния, объективного статуса, неврологического статуса.

Методы лабораторного исследования

Количественное определение концентраций нейроспецифических биомаркеров в плазме крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА / ELISA). Исследуемая панель включала детекцию следующих целевых молекул:

убиквитин-С-концевая гидролаза L1 (UCH-L1);

белок группы высокой подвижности 1 (HMGB1);

нейрон-специфическая енолаза (NSE).

Все процедуры выполнялись в строгом соответствии с протоколами производителя тест-систем (Thermo Fisher Scientific, США).

Пробоподготовка и контроль качества: образцы венозной крови центрифугировали при 1000×g в течение 15 минут при температуре 2–8 °C не позднее чем через 30 минут после забора. Полученную плазму разделяли на аликвоты и хранили при температуре –80 °C до проведения анализа (без повторных циклов замораживания-оттаивания). Исследование всех образцов выполнялось в дубликатах. Внутрисерийный и межсерийный коэффициенты вариации (CV) составляли <10% и <15% соответственно.

Методы статистической обработки материала исследования

Статистический анализ данных проводили с использованием программного пакета Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США), G*Power (версия 3.1.9.7) и MS Excel.

Нормальность распределения количественных переменных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Учитывая размер выборки (n=20) в исследуемых группах и ненормальное распределение данных, описательная статистика представлена в виде медианы и межквартильного диапазона (Me [Q1; Q3]).

Для анализа продольной динамики концентраций нейроспецифических биомаркеров (UCH-L1, HMGB1, NSE) в течение четырех связанных временных точек (базовый уровень, 3, 6 и 12 месяцев) в каждой из групп использовался непараметрический тест Фридмана.

При обнаружении статистически значимых различий ($p < 0,05$) были проведены выборочные попарные сравнения с использованием критерия Данна с поправкой на множественные сравнения. Для оценки направления и силы взаимосвязи между изменениями уровней биомаркеров и степенью редукции судорожных приступов рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Обсуждение полученных результатов

Настоящее исследование представляет собой проспективный лонгитюдный анализ системных биомаркеров, позволяющих оценить патогенетические механизмы эффективности стимуляции блуждающего нерва (VNS) у детей с лекарственно-устойчивой эпилепсией. Полученные данные подтверждают концепцию о том, что действие управляемой нейромодуляции выходит за рамки простой электрофизиологической десинхронизации. Снижение частоты судорожных приступов достоверно коррелирует с развитием кумулятивного нейроиммуномодулирующего эффекта, подтвержденного посредством лабораторного мониторинга.

Обобщение и оценка результатов исследований

Первичный клинический ответ оценивался на основании продольного мониторинга частоты приступов, а также сравнительной оценки ЭЭГ-паттернов на исходном этапе и через 12 месяцев непрерывной терапии. В группе активной VNS-терапии было зарегистрировано статистически значимое прогрессирующее снижение частоты судорожных приступов (χ^2 = 42,85, p <0,001). Исходная медиана частоты приступов составила 13,5 [10,75; 16,25] в месяц. К 6 месяцу терапии медиана снизилась до 9,0 [7,0; 16,0], а к 12 месяцу она достигла 7,5 [4,75; 11,0], что представляет собой снижение на 44,4% по сравнению с исходным уровнем. Клиническое улучшение сопровождалось позитивной перестройкой биоэлектрической активности по данным ЭЭГ. В группе сравнения, получавшей исключительно консервативную терапию, продольной клинической динамики не наблюдалось. Этот контраст убедительно свидетельствует о том, что достигнутый результат является специфическим следствием нейромодуляции.

Профилирование периферических биомаркеров выявило последовательную и патогенетически обоснованную хронологию их изменений в плазме крови:

1. Редукция маркера структурного повреждения (UCH-L1): Зафиксировано статистически значимое снижение концентрации внутриклеточного нейронального фермента UCH-L1 (с базовых 5,29 [5,09; 5,72] до 3,73 [3,26; 4,91] нг/мл) к 6-му месяцу терапии (p = 0,009). Поскольку экстравазация данного высоконейронспецифичного белка в системный кровоток сопряжена с клеточным дистрессом и нарушением целостности ГЭБ, его достоверное снижение ассоциируется с ослаблением эксайтотоксического воздействия на ткань мозга. В контексте современных нейробиологических концепций такая динамика рассматривается как системный лабораторный признак стабилизации барьерных функций.
2. Динамика маркера стерильного нейровоспаления (HMGB1): Траектория провоспалительного DAMP-белка HMGB1 характеризовалась падением к 12-му месяцу (с 7,65 [6,88; 8,36] до 5,26 [4,99; 5,86] нг/мл, p ≤ 0,001). Данное отсроченное снижение соотносится с известным клиническим накопительным эффектом VNS. Опираясь на литературные данные о роли оси HMGB1-TLR4 в поддержании эпилептогенеза, редукция этого циркулирующего алармина позволяет судить о системном угнетении проэпилептогенных воспалительных каскадов. Выявленная статистически значимая прямая корреляционная связь (для UCH-L1: r = 0,79, p <0,05; для HMGB1: r = 0,63, p <0,05) между редукцией данных маркеров и величиной снижения приступов позволяет использовать панель UCH-L1 и HMGB1 как перспективный инструмент трансляционного мониторинга.

Оценка достоверности полученных результатов

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций обеспечиваются проспективным рандомизированным контролируемым дизайном клинического исследования с использованием группы сравнения, а также научно обоснованным объемом выборки (n=40), сформированной на основе многоступенчатого скрининга с применением строгих критериев включения и исключения.

Процедура рандомизации выполнена методом компьютерной генерации псевдослучайных чисел (в среде MS Excel) в соотношении 1:1. Исследование

проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено Комиссией по биоэтике при НАО «Медицинский университет Караганды» (протокол №3 от 27 февраля 2024 года) и сопровождалось обязательным получением письменного информированного согласия законных представителей пациентов.
Аналитическая надежность лабораторного этапа гарантирована выполнением исследований на базе аккредитованной лаборатории ТОО «КДЛ ОЛИМП» (г. Караганда) с использованием валидированных коммерческих тест-систем (Thermo Fisher Scientific, США), проведением анализа в дубликатах с соблюдением нормативных коэффициентов вариации (CV <10% и <15%) и исключением повторных циклов дефростации биообразцов.
Статистическая обработка выполнена с применением корректных непараметрических методов, строго соответствующих объему групп и характеру распределения данных (критерий Шапиро — Уилка, дисперсионный анализ Фридмана, апостериорный критерий Данна, ранговая корреляция Спирмена), при этом уровень статистической значимости ключевых клинических и лабораторных сдвигов является высокодостоверным ($p < 0,001$).

Сравнение с аналогичными результатами отечественных и зарубежных работ.

Полученные нами клинические результаты о накопительном терапевтическом эффекте VNS согласуются с данными крупнейших международных регистров (CORE-VNS) и метаанализов. Обобщенный нами первый отечественный опыт применения DBS ANT в Казахстане сопоставим с исходами глобальных исследований SANTE и MORE, подтверждая высокую эффективность таламической стимуляции при мультифокальных формах эпилепсии.

Вместе с тем, оценка лонгитюдной динамики комплекса биомаркеров (UCH-L1 и HMGB1) у педиатрических пациентов на фоне VNS проведена впервые. Наши результаты подтверждают трансляционную значимость фундаментальных доклинических моделей зарубежных авторов, демонстрируя на клиническом уровне роль холинергического противовоспалительного пути в системном подавлении нейровоспаления и вторичной нейродеструкции.

Обоснование необходимости проведения дополнительных исследований и предложения по дальнейшим направлениям работ

Несмотря на полноту решения поставленных задач, для широкой трансляции результатов в рутинную практику существует обоснованная необходимость проведения дополнительных исследований:

1. Проведение многоцентровых проспективных исследований с расширением объема выборки. Это требуется для окончательной клинической валидации панели биомаркеров (HMGB1, UCH-L1) с целью ее интеграции в качестве инструмента объективного патогенетического мониторинга и стратификации пациентов (респондер/нон-респондер).

2. Оценка устойчивости достигнутого нейроиммуномодулирующего эффекта в отдаленном периоде. Поскольку текущее исследование ограничено 12-месячным периодом наблюдения, лонгитюдный мониторинг в течение 3–5 лет непрерывной терапии позволит подтвердить стойкие болезнь-модифицирующие свойства нейромодуляции и исключить феномен истощения терапевтического ответа.

Отрицательные результаты, приводящие к необходимости прекращения дальнейших исследований

В ходе продольного наблюдения был получен отрицательный результат в отношении оценки динамики системного уровня нейронспецифической енолазы (NSE). В отличие от маркеров UCH-L1 и HMGB1, маркер NSE не продемонстрировал статистически значимой продольной динамики на фоне терапии VNS ни в одной из групп. Значения отличались экстремальной межиндивидуальной вариабельностью со спорадическими выбросами (вплоть до 25,24 нг/мл), что, вероятно, отражает высокую чувствительность данного фермента к транзиторным клиническим факторам (таким как локализованная субклиническая эпилептиформная активность или недавние судорожные приступы накануне забора крови).

Полученный отрицательный результат указывает на то, что маркер NSE отличается высокой лабильностью, не обладает достаточной прогностической ценностью и является неинформативным для мониторинга кумулятивных нейропротекторных и болезнь-модифицирующих эффектов VNS. В связи с этим дальнейшее рутинное использование NSE в качестве изолированного маркера долгосрочной эффективности представляется нецелесообразным. Для объективного патогенетического мониторинга наиболее перспективным является смещение исследовательского фокуса на таргетную панель биомаркеров UCH-L1 и HMGB1.

Заключение

Краткие выводы по результатам диссертационных исследований

1. По данным нейровизуализации и электрофизиологического мониторинга установлено, что 100% обследованных детей (n = 40) не являлись кандидатами на открытые хирургические вмешательства вследствие перинатальных поражений ЦНС (40%, n = 16), пороков развития коры (30%, n = 12), билатерального склероза гиппокампа и сочетанных дефектов (30%, n = 12), а также сложности эпилептогенной сети — в виде вторичной билатерализации у 85% (n = 34) и независимых асинхронных очагов у 15% (n = 6). Первый отечественный опыт интракраниальных вмешательств (SEEG; ANT-DBS) подтвердил их клиническую осуществимость у взрослых пациентов, однако выявил анатомические и институциональные барьеры для их трансляции в детскую практику. Это определило VNS-терапию как метод выбора у детей, обеспечивший редукцию приступов на 44,4%.
2. Исходные уровни биомаркеров в исследуемой когорте объективизируют персистирующее нейровоспаление и нарушение целостности гематоэнцефалического барьера: медиана UCH-L1 составила 5,29 [5,09; 5,72] нг/мл в основной группе и 7,79 [6,94; 8,61] нг/мл в группе сравнения, а HMGB1 — 7,65 [6,88; 8,36] нг/мл и 9,75 [9,27; 10,80] нг/мл, превышая пороговые значения нормы, характерные для здоровой популяции по данным литературы. Базовые значения нейрон-специфической енолазы (NSE) характеризовались выраженной межиндивидуальной вариабельностью при медиане 1,34 [0,88; 5,20] нг/мл в интервенционной группе и 2,41 [1,88; 2,67] нг/мл в группе сравнения.
3. На фоне VNS-терапии выявлено прогрессирующее снижение UCH-L1 с 5,29 до 3,73 нг/мл к 6 месяцам ($p = 0,009$) и до 2,66 нг/мл к 12 месяцам ($p < 0,001$; критерий Фридмана, $\chi2 = 41,34$), а также отсроченное снижение HMGB1 к 12 месяцам с 7,65 до 5,26 нг/мл ($\chi2 = 27,19$; $p < 0,001$). Динамика NSE незначима ($\chi2 = 5,34$; $p = 0,149$). В контрольной группе уровни маркеров оставались без статистически значимой динамики ($p > 0,05$).
4. Снижение частоты приступов на фоне VNS (на 44,4%) имеет прямую корреляционную связь с редукцией UCH-L1 ($r = 0,79$; $p < 0,05$) и HMGB1 ($r = 0,63$; $p < 0,05$), что свидетельствует о реализации противосудорожного эффекта через системную нейроиммуномодуляцию. При этом связь с NSE отсутствовала ($r = -0,04$; $p > 0,05$).

Список используемой литературы:

1 World Health Organization (WHO). Epilepsy: Fact sheet [Электронный ресурс]. – 2024. – URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy (дата обращения: 05.05.2026).

2 Salanova V., Sperling M., Gross R., Irwin C., Vollhaber J., Giftakis J. [et al.] The SANTÉ study at 10 years of follow-up: Effectiveness, safety, and sudden unexpected death in epilepsy // Epilepsia. – 2021. – Vol. 62.

3 Salanova V., Witt T., Worth R., Henry T., Gross R., Nazzaro J. [et al.] Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy // Neurology. – 2015. – Vol. 84.

4 Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. T., Brodie M. J., Allen Hauser W. [et al.] Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies // Epilepsia. – 2010. – Vol. 51.

5 Colin R., Carli B. Vagal Nerve Stimulation: Indications, Implantation, and Outcomes // Functional Neurosurgery and Neuromodulation. – 2019. – Chapter 15.

6 Englot D. J., Birk H. F., Chang E. F. Seizure outcomes in nonresective epilepsy surgery: an update // Neurosurg. Rev. – 2017. – Vol. 40, № 2.

7 Abzalova V., Kauynbekova S., Makhambaev G., Dmitriev A., Tuleubaev B. Case report: first experience with stimulating anterior thalamic nuclei in pharmacoresistant epilepsy in Kazakhstan // Front. Hum. Neurosci. – 2024. – Vol. 18.

8 Abzalova V., Kauynbekova S., Makhambaev G., Dmitriev A., Tuleubaev B. Case Report: Implementation of stereoelectroencephalography in Kazakhstan: early experience in surgical planning for drug-resistant epilepsy // Front. Hum. Neurosci. – 2025. – Vol. 19.

9 Rana A., Musto A. E. The role of inflammation in the development of epilepsy // J. Neuroinflammation. – 2018. – Vol. 15.

10 Krishna V., Sammartino F., King N. K. K., So R. Q. Y., Wennberg R. Neuromodulation for Epilepsy // Epilepsy. – 2015. – Vol. 3.

11 Andersson U., Tracey K. J. Reflex principles of immunological homeostasis // Annu. Rev. Immunol. – 2012. – Vol. 30.

12 Bonaz B., Sinniger V., Pellissier S. The Vagus Nerve in the Neuro-Immune Axis: Implications in the Pathology of the Gastrointestinal Tract // Front Immunol. – 2017. – Vol. 8.

13 Fang Y. T., Lin W. L. Neuroimmunomodulation of vagus nerve stimulation and the therapeutic implications // Front. Aging Neurosci. – 2023. – Vol. 15.

14 Orosz I., McCormick D., Zamponi N., Varadkar S., Feucht M., Parain D. [et al.] Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children // Epilepsia. – 2014. – Vol. 55.

15 Bishop P., Rocca D., Henley J. M. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1): structure, distribution and roles in brain function and dysfunction // Biochem. J. – 2016. – Vol. 473.

16 Elhady M., Youness E. R., AbuShady M. M., Nassar M. S., Elaziz A. A. [et al.] Correction to: Circulating glial fibrillary acidic protein and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1 as markers of neuronal damage in children with epileptic seizures // Child Nerv. Syst. – 2021. – Vol. 37.

17 Yasak I. H., Yilmaz M., Gönen M., Atescelik M., Gurger M. [et al.] Evaluation of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 enzyme levels in patients with epilepsy // Arq. Neuropsiquiatr. – 2020. – Vol. 78, № 7.

18 Maroso M., Balosso S., Ravizza T., Liu J., Aronica E. [et al.] Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures // Nat. Med. – 2010. – Vol. 16.

19 Simani L., Sadeghi M., Ryan F., Dehghani M., Niknazar S. Elevated Blood-Based Brain Biomarker Levels in Patients with Epileptic Seizures: A Systematic Review and Meta-analysis // ACS Chem Neurosci. – 2020. – Vol. 11, № 24.

20 Fu L., Nishibori M. The Role of High Mobility Group Box-1 in Epileptogenesis // Acta Med Okayama. – 2019. – Vol. 73, № 5.

21 Pitkänen A., Löscher W., Vezzani A., Becker A. J., Simonato M., Lukasiuk K. [et al.] Advances in the development of biomarkers for epilepsy // Lancet Neurol. – 2016. – Vol. 15.

22 Walker L. E., Sills G. J., Jorgensen A., Alapirtti T., Peltola J., Brodie M. J. [et al.] High-mobility group box 1 as a predictive biomarker for drug-resistant epilepsy: a proof-of-concept study // Epilepsia. – 2022. – Vol. 63.

23 Eriksson H., Banote R. K., Larsson D. Brain injury markers in new-onset seizures in adults: A pilot study // Seizure. – 2021. – Vol. 92.

24 Mu R., Liu S., Liang K., Jiang D., Huang Y. A meta-analysis of neuron-specific enolase levels in cerebrospinal fluid and serum in children with epilepsy // Front. Mol. Neurosci. – 2020. – Vol. 13.

25 Walker L. E., Janigro D., Heinemann U., Riikonen R., Bernard C., Patel M. WONOEP appraisal: molecular and cellular biomarkers for epilepsy // Epilepsia. – 2016. – Vol. 57.