

Д.Н. АЯГАНОВ¹, М.М. ЛЕПЕСОВА², Г.Б. АБАСОВА¹, М.Г. БУЛЕГЕНОВА³, А.А. ИСАБЕКОВА², Ж.Т. АПСЕЛЕНОВ⁴

¹Международный Казахско - Турецкий университет им. Х.А. Ясави, г. Туркестан. Кафедра неврологии, психиатрии и наркологии.

²Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы. Кафедра детской неврологии с курсом медицинской генетики.

³Научный центр педиатрии и детской хирургии. г. Алматы. Отделение лаборатории.

⁴Детская городская клиническая больница №2. г. Алматы. Отделение функциональной диагностики

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ВЕСТА

Целью нашей работы явилось изучение клинических, электрофизиологических, нейрорадиологических и иммунологических характеристик эпилептических энцефалопатий у детей раннего возраста для разработки критериев ранней диагностики. В данной статье отражены результаты обследований детей до 36 месячного возраста в количестве 83 детей, где основную группу составили дети с синдромом Веста в количестве 63 детей. Получены и отражены убедительные коррелятивные показатели о возможной роли аутоиммунных изменений в генезе тяжелых и резистентных форм эпилепсии у детей. А именно, повышение белка S-100 в спинномозговой жидкости в коррелятивной зависимости сопоставимы с тяжестью состояния детей с эпилепсией. А также были отмечены повышение циркулирующих иммунных комплексов и депрессия иммуноглобулина А в сыворотке крови.

Ключевые слова: эпилепсия, дети, резистентность, иммуноглобулины, белок S-100.

1. Введение.

Целью нашей работы явилось изучение клинических, электрофизиологических, нейрорадиологических и иммунологических характеристик эпилептических энцефалопатий у детей раннего возраста. Несмотря на то, что эпилепсия известна с древнейших времен, до сих пор в учении об этом заболевании остается еще много неразрешенных и спорных вопросов. Одной из наиболее сложных проблем является новый взгляд на патогенез эпилепсии. Эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными не спровоцированными приступами, возникающими в результате чрезмерной нейронной активности [1,2,3]. Она относится к основным заболеваниям педиатрической психоневрологии, в связи с тем, что у 70% пациентов она дебютирует в детском возрасте. Заболеваемость высока в течение первых месяцев жизни [4,5]. Распространенность заболевания колеблется в пределах 5-10 случаев на 1000 человек [6]. Казахстанские исследователи считают, что распространенность эпилепсии в республике Казахстан составляет 2,3:1 000 [7]. Заболеваемость эпилепсией, исключая фебрильные судороги и единичные пароксизмы, в разных странах мира составляет от 20 до 120 случаев на 100 000 населения [8]. В то же время данных о распространенности резистентных форм эпилепсии, в частности эпилептических энцефалопатий, недостаточно [9,10].

Фармакорезистентной эпилепсией считается та эпилепсия, при которой эпилептические приступы сохраняются, возможность достижения ремиссии мала, не смотря на возможное применение других антиэпилептических препаратов. То есть, при применении двух адекватных и хорошо переносимых антиэпилептических препаратов невозможно достичь стойкой ремиссии по эпилептическим приступам [11]. По данным литературы около 30% пациентов с эпилепсией остаются фармакорезистентными, которые требуют особого внимания в терапевтическом и диагностическом плане [12]. У любого пациента с частыми эпилептическими приступами фармакорезистентность должна быть предположена как можно раньше, для чего необходимо следовать принципам медикаментозной терапии, разработанных в 1997-м году [13]. Следует признать, что возможности улучшения лечения больных с истинной биологической фармакорезистентностью в настоящее время крайне ограничены [14,15].

Эпилептогенез как патогенетическая сущность данных форм эпилепсии заключается в нарушении различных механизмов мозга, изменяющих баланс возбуждающих и тормозных процессов с формированием системной организации межнейронной активности [1]. Следует отметить, что в последнее время уделяется больше внимание в патогенезе эпилепсии патологическому нейрогенезу, где повторные эпилептические припадки приводят к постнатальной пролиферации отдаленных нейронов, а также в зонах мозга, которые подвергаются «возбуждающей бомбардировке», при длительном существовании эпилепсии возникают пластические изменения рецепторов, способствующие их постоянной гипервозбудимости [16]. Для эпилептизации мозга большее значение имеют не столько деструктивные изменения, а сколько процесс нарушения межнейронных контактов, где идет срыв гомеостатических механизмов [17]. Последние тридцать лет увенчались успехами в диагностике и лечении эпилепсии, хотя треть пациентов остаются резистентной к лечению, и имеет ранние серьезные осложнения, приводящие к инвалидности [3]. Научный поиск и интенсивные исследования механизма эпилепсии и функции центральной нервной системы привели к формулированию теории о дисбалансе между возбуждающими и тормозными нейромедиаторами [18]. Тем не менее, существует группа, примерно 20-40%, у которых развивается лекарственная устойчивость [19]. Представленная значительная распространенность лекарственной устойчивости наводит на мысль, что у этих форм должны быть другие механизмы резистентности, которые еще остаются нераскрытыми. Представленная теория привлекает острый интерес к возможности того, что происходящие аутоиммунные механизмы в головном мозге могут играть важную роль в эпилептогенезе [20]. При длительном существовании эпилептогенных фокусов в соответствующей области наблюдаются аутоиммунные изменения, специфически блокирующие нормальный синтез ГАМК [21]. Кроме того, иммунные изменения ингибируют поглощение нейромедиаторов в глиальных тканях, ограничивая рециркуляцию ГАМК-рецепторов [22,23].

Развивающийся мозг наиболее чувствителен к любым изменениям, приводя к нарушениям нейрохимического порядка. Имунокомпетентные клетки с помощью рецепторного аппарата воспринимают нейрорегуляторные «позывы» при контакте с волокнами нервной системы.

В разрезе многих исследований, посвященных определению аутоантител к головному мозгу, есть много работ по

определению противомозговых антител, таких как белок S-100, антитела к дезоксирибонуклеиновой кислоты, антитела к основному белку миелина. Изучение особенностей экспрессии нейроспецифических белков в качестве маркеров различных патологических состояний наряду с другими методами является одним из перспективных направлений [24].

Представленные факты и гипотезы диктуют о необходимости практической реализации посредством решения вопросов ранней диагностики и нахождения ранних маркеров резистентности эпилепсии с позиции доказательной медицины [25,26]. С точки зрения доказательной медицины стратегия и тактика лечения эпилепсии должны быть основаны на данных исследований с высоким уровнем доказательности. К сожалению, исследований такого рода по отдельным эпилептическим синдромам у детей недостаточно [27,28]. Поэтому в большинстве случаев в качестве руководства по диагностике до сих пор используются результаты предварительных международных консенсусов специалистов [3].

2. Материал и методы. Обследованы 83 детей, 63 детей с установленным диагнозом «синдром Веста», 20 детей с курабельными формами эпилепсии, сопоставимы по полу и возрасту. Возраст детей составил от 0 – 36 месяцев (мальчиков – 41, девочек – 22). Критериями исключения явились: наличие острой инфекции, наличие нейротинфекции, наличие системных заболеваний, дети, принимающие антибактериальные или иммуномодулирующие препараты, дети старше 3 лет и температурающие дети. Всем детям проведены: неврологический осмотр, оценка соматического статуса, изучение семиологии приступов, ЭЭГ мониторинг, МРТ головного мозга, иммунологические исследования.

ЭЭГ исследование проводилось на аппарате «Энцефалан» R-19/26 (Россия, Таганрог). Регистрация ЭЭГ осуществлялась по международной системе отведений 10-20 Jasper в биполярном отведении, калибровка 100 мкв на 10 мм, при скорости 30 мм/сек.

МРТ диагностика головного мозга проводилась на аппарате компании SIEMENS MAGNETOM C, 2010 года выпуска, производства Германия. Мощность аппарата 0,35 Тл. Обследование проводится в трех проекциях: аксиальная, фронтальная, сагиттальная. Толщина среза 4-5 мм. При необходимости вводилось контрастное вещество, а также сканы в сосудистом режиме. Длительность обследования 35-40 минут.

Иммунологические исследования проводились на иммуноферментном анализаторе «Immunochem» (производство США).

Для изучения показателей иммунной системы забор крови производили в количестве 5 мл одноразовым шприцем в стерильных условиях. Для определения белка S-100 ликвор набирался в стерильных условиях в количестве 1,0 мл.

Дизайн исследования. Исследование является описательным, выборка сплошная, поперечная, с применением случай-контроля, внутри группы с применением механического рандомизированного метода.

Верификация клинического диагноза проводилась согласно диагностическим критериям Международной классификации эпилепсий, эпилептических синдромов и схожих заболеваний (1989 г, Нью Дели, США), доклада комиссии ILAE по классификации и терминологии 2001 г и проекта классификации эпилептических синдромов ILAE 2001 г.

Статистический анализ полученных цифровых данных проводился общепринятыми методами вариационной статистики, корреляционного анализа, параметрической и непараметрической статистики использованием программы SPSS 19.0. Определялись средняя арифметическая выборка, ошибка средней арифметической и среднеквадратическое отклонение. Достоверность различий оценивалась с помощью χ^2 .

3. Результаты и обсуждения

3.1 Семиология приступов и нейрофизиология

Эпилептические приступы у детей основной группы охарактеризовались следующим образом: у 42 (66,7%) детей были инфантильные спазмы, как флексорные так и экстензорные, симметричные и асимметричные, в 5 случаях – смешанные, у 13 (20,6%) детей приступы были полиморфные, включающие абсансы, миоклонические и тонико-клонические приступы, у 8 (12,7%) детей – фокальные тонические приступы. В контрольной группе приступы ранжированы следующим образом: у 3 (15%) детей – инфантильные спазмы, у 10 (50%) – генерализованные тонико-клонические приступы, у 3 (15%) – абсансы, у 4 (20%) – миоклонические приступы. Результаты данного этапа отражены на рисунке 1.

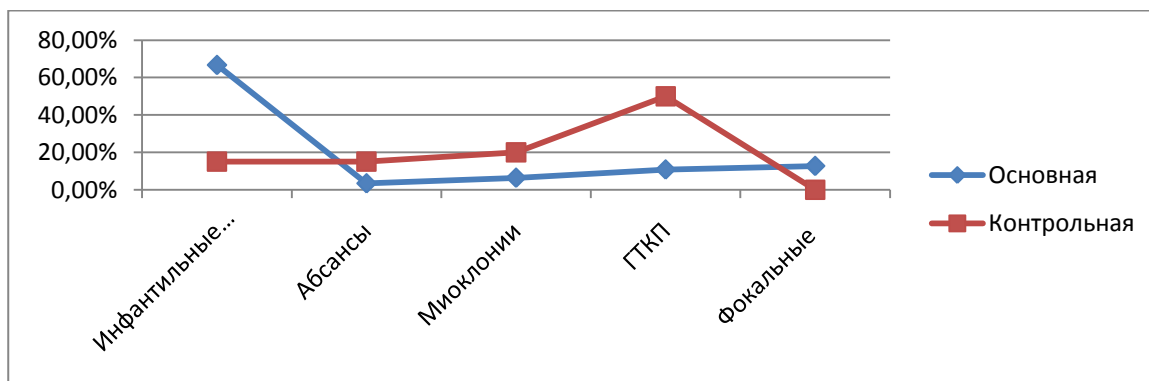


Рисунок 1 - Клиническая характеристика эпилептических приступов

Электроэнцефалографические данные у детей в изучаемой группе в основном определялась гипсаритмия у 55 (87,3%) детей в различных вариациях, в 8 (12,7%) случаях встречались другие виды эпилептических активностей. В контрольной группе показатель гипсаритмии встречался у 4 (20%) детей, у остальных – другие виды эпилептических активностей. На следующем рисунке 2 вы можете видеть структуру эпилептиформной активности.

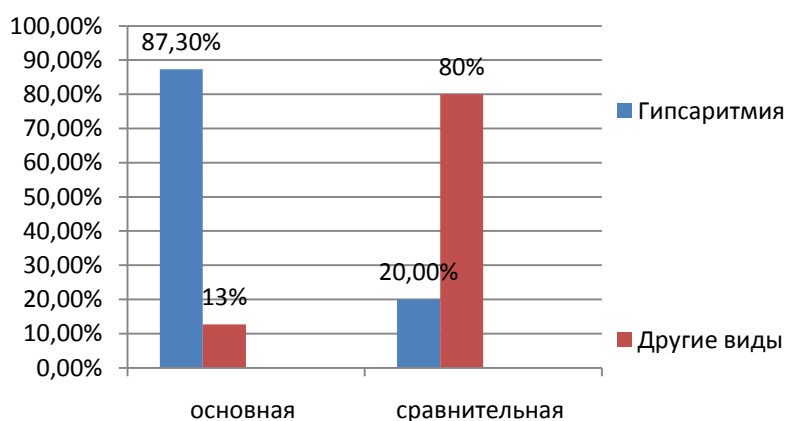


Рисунок 2 - Сравнительная характеристика электроэнцефалографических показателей у детей с эпилепсией. Анализ показал высокую положительную коррелятивную зависимость ($r=0,65$) показателя атипичной гипсаритмии у детей в основной группе и отрицательную зависимость ($r=-0,57$) у детей сравнительной группы.

3.2 Нейрорадиологическая характеристика

Следующий этап исследования – нейрорадиологическая диагностика. Результаты данного этапа исследования отражены в таблице 1.

Таблица 1 - Нейрорадиологическая характеристика детей с эпилепсией

Признаки/группы	Основная	Контрольная
Врожденные пороки развития ЦНС	33,3%	16,1%
Туберозные комплексы	25%	6,5%
Атрофические изменения	20,9%	22,6%
Демиелинизирующие изменения	4,2%	6,5%
Другие находки	8,3%	25,7%
Норма	8,3%	22,6%

Анализ данной таблицы показывает наличие грубых изменений в головном мозге в виде врожденных пороков развития, туберозных комплексов у детей в основной группе.

3.3 Иммунологические исследования.

Иммунологическая характеристика представлена следующим образом: оценен Ig A и ЦИК в сыворотке крови, белок S-100 в спинномозговой жидкости. Полученные результаты отражены в таблице 2.

Таблица 2 - Показатели иммунной системы. Достоверность различия между группами $p<0.05$.

Группы	IgA (в г/л)	ЦИК (в отн.ед.)	Белок S-100 (в нг/мл) Ликвор
Основная группа (n=61)	1,9±0,12	58±0,8	130,3±0,85
Контрольная группа (n=20)	3,8±0,07	33±0,7	22,3±0,60

Из таблицы 2 видно уменьшение уровня IgA, повышение показателя циркулирующих иммунных комплексов и белка S-100 с сравнением с контрольной группой.

Коррелятивную зависимость содержания IgA и показателя атипичной гипсаритмии у детей двух групп мы можем увидеть на рисунках 3,4, где у детей основной группы отмечается депрессия, в сравнительной группе нормальное содержание данного иммуноглобулина ($r=-0,25$ и $r=0,4$ соответственно).

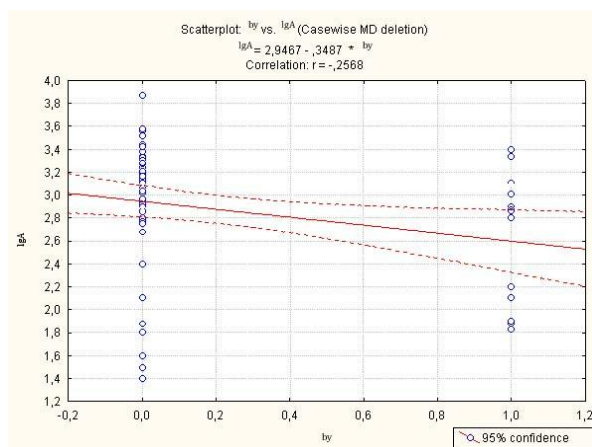


Рисунок 3 - Зависимость содержание IgA и показателя атипичной гипсаритмии у детей основной группы

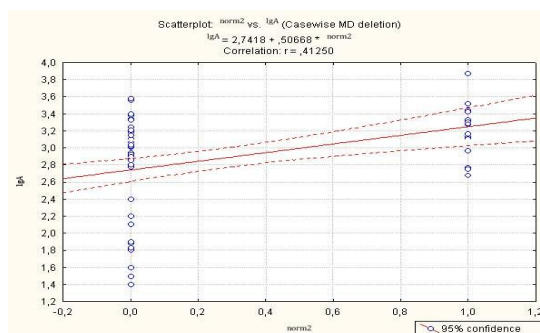


Рисунок 4 - Зависимость содержание IgA и показателя атипичной гипсаритмии у детей контрольной группы

4. Заключение.

1. Анализ результатов обследованных детей с эпилепсией показал, что в названной эпилептической группе дебют заболевания был различным. Инфантильные спазмы в отличие от литературных данных дебют составил в среднем 2 месяца 15 дней, то есть 2,5 месяца, тогда как в литературных данных идет часто дебют с 6-ти месячного возраста.
2. Электроэнцефалографическая характеристика представлена в основной группе с достоверным преобладанием атипичной гипсаритмии с высокой коррелятивной зависимостью ($r=0,65$).
3. Основными нейрорадиологическими находками при резистентных формах эпилепсии явились грубые морфологические изменения в головном мозге в виде фокальных корковых дисплазий, наличием туберозного склерозного комплекса и различных пороков развития, атрофическими изменениями.
4. Иммунологические нарушения у детей с синдромом Веста охарактеризовались определенными изменениями: депрессия уровня IgA, повышение уровней циркулирующих иммунных комплексов и белка S-100 в спинномозговой жидкости у детей с синдромом Веста, что наводит на мысль о роли их в генезе тяжелых форм данного заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Зенков Л.Р. Современное лечение эпилепсии: руководство для врачей. - 2010. - 315 с.
- 2 Michael E. Cohen., Patricia K. Duffner. Детская неврология / пер. с англ.; под ред. А.С. Петрухина. - М.: ГЭОТАР Медиа, - 2010. - 140 р.
- 3 Гусев Е.И., Гехт А.Б. Современная эпилептология. - 2011. - 149 с
- 4 Прусаков В.Ф. Детская эпилепсия и ее лечение // Неврологический вестник. - 2004. - Т. XXXVI, вып. 1-2. - С. 82-85.
- 5 Kwong K., Chak W.K., Kwan S.N. Epidemiology of childhood epilepsy in a cohort of 309 Chinese children // J. Pediatr Neurol. - 2001. - Vol. 24. - P. 276-282.
- 6 Кираев А.Ю., Воскресенская А.Н. Заболеваемость эпилепсии среди детского населения, 2008. - С. 58-61.
- 7 Куралбаев К.Б. Эпидемиология эпилепсии и организация лечения и реабилитации больных в Казахстане (по материалам Южно-Казахстанского края): дис. ... д.м.н.: 1999. - С.Петербург, - 25 с
- 8 Tomson T. Mortality in epilepsy // J. Neurol. 2000. - Vol. 247 (1). - P. 15-21
- 9 Белоусова Е.Д. Пересмотр эпидемиологии эпилепсии. Клиническая эпилептология, №1, 2009 г. С. 102-104.
- 10 Лебедева А.В. Консервативное и хирургическое лечение эпилепсий: диссертация на соискание степени доктора медицинских наук. Москва, 2007. - С. 25-31
- 11 Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T. 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 (6). - P. 941-1106.
- 12 Kwan M.D., Brodie M.J. Effectiveness of first antiepileptic drug. Epilepsia 2001; 42: 1255-60.
- 13 ILAE Commission Report. Commission on European Affairs: Appropriate Standards of Epilepsy Care Across Europe. Epilepsia, 1997, Vol.38: 1245-1250.
- 14 Moricawa T. Therapy-resistant epilepsy in children: with the view of the long-term outcome // Psychiatry Clin. Neurosci. - 2004. - Vol.58. - P. 7-8.

- 15 Kwan P., Brodie M.J Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy // *Epilepsia*. – 2005. – Vol. 46, Suppl.2. – P. 224-235.
- 16 Scharfman Helen E., Goodman Jeffrey H., Sollas Anne L. Granule-like neurons at the hilar/CA3 border after status epilepticus and their synchrony with area CA3 pyramidal cells: functional implication of seizure-induced neurogenesis // *Journal of Neuroscience*. – 2000. – V.20. – P. 6144-6158.
- 17 Ерениев С.И, Генис Р.И., Семченко В.В., Степанов С.С. «Особенности синаптоархитектоники конечного мозга при эпилепсии и эпилептическом синдроме // *Журн. невропатологии и психиатрии*. – 1990. – Т.90, вып.10. – С. 45-48.
- 18 Mumenthaler M, Mattle H, Taub E: *Neurology*. Thieme, New York, 2004, 493–532
- 19 French JA: Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia*, 2007, 48, Suppl 1, 3–7
- 20 Radoslaw Zarczuk, Dariusz Lukasik, Marian Jędrych, Kinga K. Borowicz. Immunological aspects of epilepsy // *Pharmacological Reports* 2010, P.592-607
- 21 Peltola J, Kulmala P., Isojarvi J, Saiz A. Et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy // *Neurology*. - 2000. - V.55. - P. 46-50
- 22 Riazzi K., Galic M. A., Pittman Q. J. (2010). Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: cytokines and brain excitability. *Epilepsy Res.* 89 34–4210.1016/j.eplepsyres.2009.09.004
- 23 Vezzani A., Maroso M., Balosso S., Sanchez M. A, Bartfai T. (2011b). IL-1 receptor/Toll-like receptor signaling in infection, inflammation, stress and neurodegeneration couples hyperexcitability and seizures. *Brain Behav. Immun.* 25 1281–128910.1016/j.bbi.2011.03.018
- 24 Маркевич К.А. Прогностическое значение белка S-100 при гипоксических поражениях мозга в неонатальном периоде. Москва-2005. дисс. к.м.н.
- 25 Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. – 2000. С. 27-29
- 26 Aicardi J. *Epilepsy in children*. - 1996. - 555 p
- 27 Hermann B.P., Jones J.E., Jackson D.C., Seidenberg M. Starting at the beginning: the neuropsychological status of children with new-onset epilepsies // *Epileptic Disord*. – 2012. – Vol. 14. – P. 1684-1694.
- 28 Ramm-Petersen A., Selmer K.K., Nakken K.O. Glucose transporter protein type 1 (GLUT-1) deficiency syndrome // *Tidsskr Nor Laegeforen*. – 2011. – Vol. 6. – P. 828-831

Д.Н. АЯГАНОВ¹, М.М. ЛЕПЕСОВА², Г.Б. АБАСОВА¹, М.Г. БУЛЕГЕНОВА³, А.А. ИСАБЕКОВА², Ж.Т. АПСЕЛЕНОВ⁴

¹ Қ. А. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан қ. Неврология, психиатрия және наркологиya кафедрасы

² Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті, Алматы қ. Балалар неврологиясы және медициналық генетика кафедрасы

³ Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы. Алматы қ. Зертхана бөлімшесі.

⁴ №2 қалалық клиникалық балалар ауруханасы. Алматы қ. Функционалды диагностика бөлімшесі

ВЕСТ СИНДРОМЫ КЕЗІНДЕГІ ИММУНОЛОГИЯЛЫҚ БҰЗЫЛЫСТАР

Түйін: Ғылыми жұмыстың мақсаты ерте жастағы балалардағы эпилептикалық энцефалопатиялардың клиникалық, электрофизиологиялық, нейрорадиологиялық және иммунологиялық сипаттамаларын талдау болып есептелді. Бұл мақалада 36 ай жасындағы 83 балаларды зерттеу нәтижелері келтірілді, негізгі топты Вест синдромы диагнозымен 63 бала болды. Аутоиммунды өзгерістердің балалардағы емге резистентті эпилепсияның дамуындағы ықпалы көрсеткіштердің салыстырмалы сипаттамалары көрсетілген. Атап айтқанда, S-100 ақуызының жұлын сұйықтығында артуы балалардағы эпилепсия ағымының ауырлығымен сәйкестенуі. Және де қан сарысуындағы иммунды кешендердің, А иммуноглобулиннің өзгерістері көрсетілген.

Түйінді сөздер: эпилепсия, балалар, резистенттілік, иммуноглобулиндер, S-100 ақуызы.

D. AYAGANOV¹, M. LEPESSOVA², G. ABASSOVA¹, M. BULEGENOVA³, A. ISSABEKOVA², ZH. APSELENOV⁴

¹Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkistan. Department of neurology, psychiatry and narkology

²Kazakh Medical University of continuing education. Almaty. Department of child neurology and medical genetics

³Scientific Center of Pediatrics and child surgery. Almaty. Department of Laboratory

⁴Children's municipal Clinical Hospital #2. Almaty. Department of functional diagnostics

IMMUNOLOGICAL DISORDERS AT A WEST SYNDROME

Resume: The aim of our study was to investigate the clinical, electrophysiological, neuroradiological and immunological characteristics of epileptic encephalopathy in infants for the development criteria of early diagnosis. This article presents the results of surveys of children up to 36 months of age of 83 children where the main group consisted of children with the West syndrome in the amount of 63 children. Obtained and recorded convincing correlative figures on the possible role of autoimmune changes in the genesis of severe and refractory forms of epilepsy in children. Namely, the increase of protein S-100 in the cerebrospinal fluid in the correlative dependence, comparable severity of children with epilepsy. A marked improvement has also been circulating immune complexes and depression of immunoglobulin A in serum.

Keywords: epilepsy, children, resistance, immunoglobulin, S-100 protein.