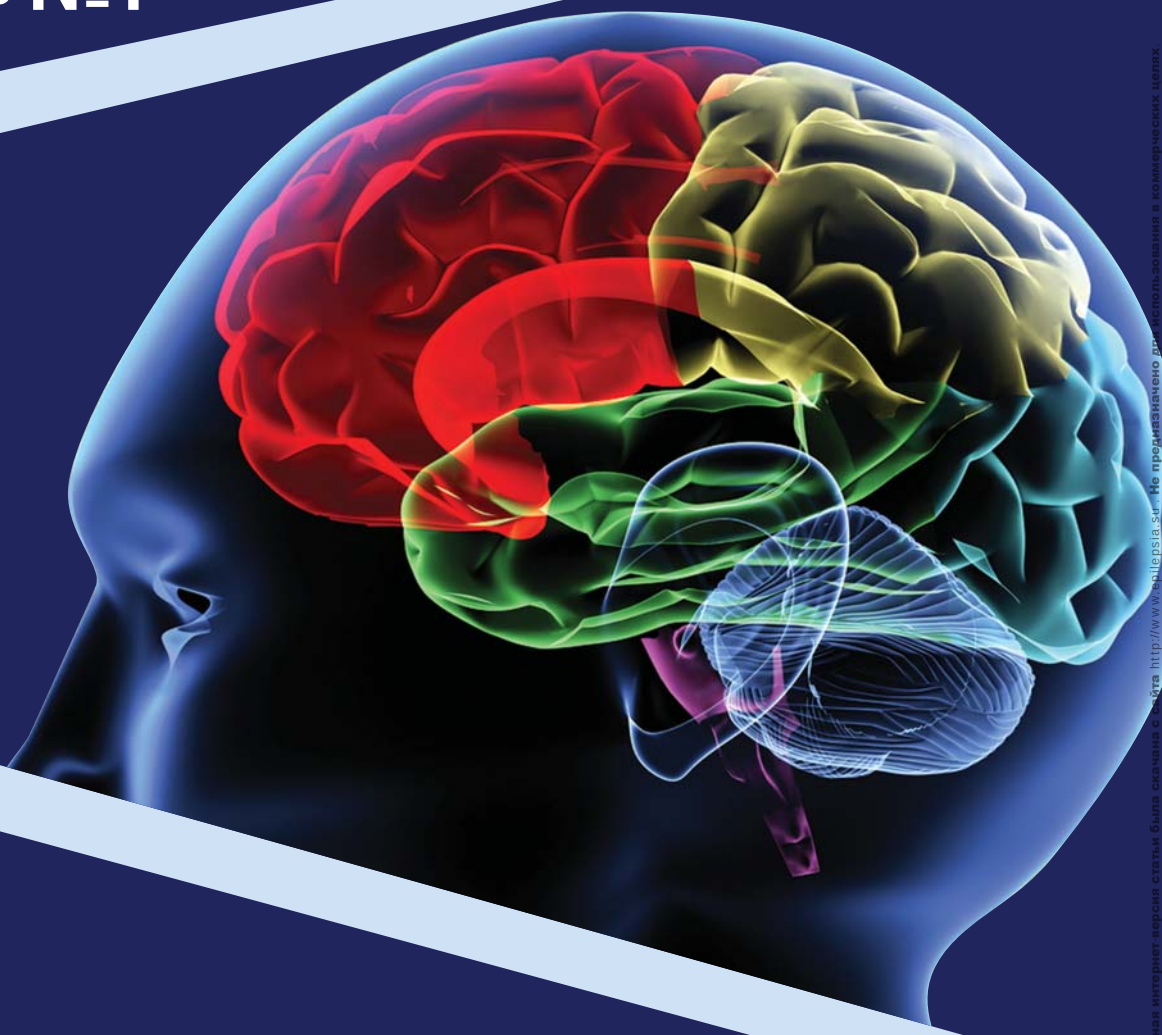
Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противоэпилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2014 Том 6 №1



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2014 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.
This article has been downloaded from http://www.epilepsia.su. Not for commercial use. To order the reprints please send request on info@irbis-1.ru. Copyright © 2014 IRBIS Publishing House. All right reserved.

НЕЙРОИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭПИЛЕПСИИ

Маджидова Ё.Н., Рахимбаева Г.С., Азизова Р.Б.

[1] Ташкентский педиатрический медицинский институт (Узбекистан)

[2] Ташкентская медицинская академия (Узбекистан)

Резюме: изучены особенности некоторых иммунологических показателей у 52 больных с эпилепсией. Группу контроля составили 10 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту. Изучены такие иммунологические аспекты данной группы больных, как: уровень нейротропных аутоантител к NF-200, GFAP, S 100, ОБМ, Вольтажзависимым Ca^{+}-каналам, глутаматным рецепторам, ГАМК-, Дофаминовым, Серотониновым и н-Холинорецепторам. Исследования показали, что нейроиммуннная перестройка при эпилепсии сопровождается увеличением аутоантител к рецепторам ГАМК, дофамина и пограничными отклонениями к белку Б2 гликопротеина. Однако более достоверные различия с показателями контрольной группы отмечены по содержанию аутоантител к таким нейроспецифическим белкам, как: NF-200, S 100 и к двуспиральной ДНК, что свидетельствует о дегенеративных нарушениях аксонального типа в головном мозге у больных эпилепсией.

Ключевые слова: эпилепсия, нейроиммунологические расстройства, нейротропные аутоантитела.

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы. Истинное число больных эпилепсией установить трудно, так как многие больные не знают о своем заболевании либо скрывают его. В США, согласно последним исследованиям, эпилепсией страдают не менее 4 млн человек, а ее распространенность достигает 15-20 случаев на 1000 человек. Кроме того, примерно у 50 из 1000 детей хотя бы раз отмечался припадок при повышении температуры. В других странах эти показатели, вероятно, примерно те же, так как заболеваемость не зависит от пола, расы, социально-экономического статуса или места проживания. Радикального метода лечения эпилепсии не существует, но в настоящее время с помощью медикаментозных средств можно добиться прекращения припадков в 60-80% случаев. Имеется достаточно четкая тенденция в увеличении числа заболевших в возрасте старше 60 лет, что придает проблеме медико-социальный характер. Клинически эпилепсия проявляется приступами судорог и нарушениями памяти и внимания – когнитивными нарушениями. Когнитивные нарушения, наряду с припадками, относятся к основным характеристикам больных эпилепсией. Как показывают литературные источники и практические наблюдения, при наличии в анамнезе более 100 генерализованных тонико-клонических припадков, возрастает риск развития когнитивных нарушений, которые в ряде случаев достигают степени преддементных расстройств [1,2,3,4]. Несколько иначе обстоит дело при височной эпилепсии со сложными парциальными припадками. При этом в возникновении когнитивного дефекта имеет значение не количество припадков, а длительность заболевания. Так, по мнению ряда авторов, необратимые изменения обнаруживаются через 5 лет непрерывного возникновения сложных парциальных припадков. При этом другие источники свидетельствуют о более длительном сроке – 20 лет [6,7,8]. И вданном случае когнитивный дефект преимущественно касается функции памяти. На основании этого можно сделать вывод о том, что когнитивные расстройства при эпилепсии зависят от большинства факторов и отличаются полиморфизмом клинических проявлений. Когнитивные нарушения при эпилепсии, как правило, проявляются в виде нарушения памяти, речи, внимания, мышления. Другим, широко обсуждаемым в современной литературе вопросом, является изучение иммунных механизмов патогенеза эпилепсии. Данная научная проблема связана не только с иммунносупрессивным эффектом многих АК, но и включает в себя изучение иммунопатогенеза эпилепсии, с вопросами прогнозирования исхода заболевания. В настоящее время доказана роль ряда аутоантител к белкам ряда S 100, GFAP, MP65, NGF, ряду нейромедиаторов глутамату, ГАМК, дофамину и серотонину.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2014 Издательство ИРБИС. Все права охранюются.
This article has been downloaded from http://www.epilepsia.su. Not for commercial use. To order the reprints please send request on info@irbis-1.ru. Copyright © 2014 IRBIS Publishing House. All right reserved.

Однако в изученной литературе мы не нашли работ, посвященных изучению роли антител к белкам Nf-200, GFAP и основному белку миелина ОБМ. По данным литературы, нейроиммуногенез эпилепсии сопровождается образованием антител к ряду рецепторов. В связи с этим представляет интерес изучение иммунологических аспектов эпилепсии с прогнозированием исходов различных форм эпилепсии.

Цель исследования – изучить клинические и иммунологические аспекты эпилепсии с уточнением ее иммунологических патомеханизмов.

Материал и методика

Изучено 52 больных, страдающих эпилепсией (основная группа). Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту. Все больные проходили лечение в условиях неврологического отделения II клиники Ташкентской медицинской Академии.

Иммунологические исследования проводились методом ЭЛИ-Нейро-тест 12. (Москва, Иммункулус), позволяющим выявлять изменения, характерные для различных форм заболеваний центральной и переферической нервной системы, а также для получения дополнительных подтверждений неврологических диагнозов, верификация которых связана с определенными трудностями. При этом в сыворотке крови мы изучали уровень нейротропных аутоантител к NF-200, GFAP, S 100, ОБМ, Вольтаж-зависимым Са+-каналам, глутаматным рецепторам, ГАМК-, Дофаминовым, Серотониновым и н-Холино-рецепторам.

Для количественной оценки изменений относительного содержания аутоантител NF200, Gfap, S100, ОБМ, вольтажзависимый Са-канал, Хол-Р, Глу-Р, ГАМК-Р, DA-Р, Сер-Р, ДНК, Б2ГП рассчитывали их индивидуальное содержание в 30 дублированных образцах анализируемых сывороток крови с тем, чтобы вычислить индивидуальные отклонения иммунореактивности аутоантител определенной специфичности от индивидуального среднего уровня иммунореактивности каждого пациента (выраженные в %% от суммарного среднего). Для этого:

1. Рассчитывали средние арифметические значения величин ОП в реакции с каждым из антигенов для контрольной сыворотки и для образцов анализируемых сывороток крови.

2. Рассчитывали среднюю индивидуальную иммунореактивность каждого анализируемого образца сыворотки крови со всеми используемыми антигенами по формуле

$$\text{СИР}=\left(\frac{R\,(ar1)\times 100}{R\,(k1)}-100+\frac{R\,(ar2)\times 100}{R\,(k2)}-100+\ldots+\frac{R\,(ar12)\times 100}{R\,(k12)},-100\right):12$$

где СИР – средняя индивидуальная иммунореактивность сыворотки конкретного пациента, выраженная в процентах от среднепопуляционных (контрольных) значений;

R (*ar*1, 2, …12) – величина оптической плотности анализируемой сыворотки крови в лунках с антигенами 1, 2, …12;

R (*k*1, 2, …12) – величина оптической плотности контрольной сыворотки крови в лунках с антигенами 1, 2, …12.

3. Рассчитывали отклонения (в процентах от среднего нормализованного уровня) иммунореактивности анализируемого образца сыворотки крови с каждым из используемых антигенов по формуле:

$$R\ (\text{норм})\ ar1=\left(\frac{\text{ОП}\ (ar1)\times 100}{\text{ОП}\ (k1)}\right)-100-\text{СИР}$$

$$R\ (\text{норм})\ ar2=\left(\frac{\text{ОП}\ (ar2)\times 100}{\text{ОП}\ (k2)}\right)-100-\text{СИР}$$

$$R\ (\text{норм})\ ar12=\left(\frac{\text{ОП}\ (ar12)\times 100}{\text{ОП}\ (k12),}\right)-100-\text{СИР}$$

где *R* (норм) *ar*1, *ar*2, … *ar*12 – отклонения (в процентах от среднего нормализованного уровня) иммунореактивности анализируемого образца сыворотки крови с антигенами 1, 2, …12;

ОП (*ar*1, 2, …12) – оптическая плотность реакции образца сыворотки крови с антигенами *ar*1, *ar*2, … *ar*12;

ОП (*k*1, 2, …12) – оптическая плотность реакции контрольной сыворотки с антигенами *ar*1, *ar*2, … *ar*12;

СИР – средняя индивидуальная иммунореактивность сыворотки конкретного пациента, выраженная в процентах от среднепопуляционных (контрольных) значений.

4. При учете результатов ориентировались на предложенный авторами методики ЭЛИ-Тест оптимум значений среднего индивидуального уровня иммунореактивности (в сравнении с контролем), находящийся в диапазоне –20+10% от среднего уровня реакции контрольной сыворотки с используемыми антигенами. Его рассчитывали по формуле п. 2.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на компьютере IBMPC при помощи программы Microsoft Excel. Для оценки достоверности полученных результатов использовались общепринятые критерии (Б.Ф. Лакин, 1990). При анализе материала рассчитывали средние величины (М), их средние стандартные ошибки (М±м). Гипотезу о равенстве средних величин оценивали по t-критерию Стъюдента.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2014 Издательство ИРБИС. Все права охранюются.
This article has been downloaded from http://www.epilepsia.su. Not for commercial use. To order the reprints please send request on info@irbis-1.ru. Copyright © 2014 IRBIS Publishing House. All right reserved.

Результаты исследования

Проведено распределение больных в зависимости от типа эпилептического приступа. Данные представлены в таблице 1.

Тип приступа	Простой парциальный	Сложный парциальный	Вторично-генерализованный
Основная группа (n=52)	18,4	23,6	58,0

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от типа эпилептического приступа (%).

Из таблицы 1 видно, что в основной группе больных частота встречаемости различных типов припадков была разнообразной. Наиболее часто мы отмечали вторично-генерализованные и сложные парциальные припадки. Простые парциальные припадки встречались несколько реже (18,4%).

Изучение иммунологических аспектов включает изучение иммунопатогенеза эпилепсии, с вопросами прогнозирования исхода заболевания. По данным литературы, нейроиммуногенез эпилепсии сопровождается образованием антител к ряду рецепторов. В настоящее время доказана роль ряда аутоантител к белкам ряда S 100, GFAP, MP65, NGF, ряду нейромедиаторов глутамату, ГАМК, дофамину и серотонину. Однако в изученной литературе мы не нашли работ, посвященных изучению роли антител к белкам Nf-200, GFAP и основному белку миелина ОБМ. В этой связи с целью уточнения иммунопагенетических механизмов эпилепсии мы провели нейроиммунологические исследования. Данные этих исследований представлены в таблице 2.

Показатель	Основная группа (n=52)	Контроль (n=10)
NF-200	22,0±6,7*	3,3±2,6
GFAP	11,8±6,2*	–17,3±6,9
S 100	54,3±10,3*	5,8±1,3
ОБМ	14,9±4,9*	8,0±4,7
ВЗ Са К	–20,8±3,2*	–3,8±1,3
ХОЛН Р	–20,0±6*	–16,0±4,4
ГАМК Р	22,6±3,5*	1,5±0,9
ДА Р	19,7±3,9*	1,5±0,2
СРТ Р	10,9±3,3	12,3±1,4
ДНК	2,4±1,7*	–3,8±1,3
Б2 ГП	–12,9±3,9	6,5±5,1

Таблица 2. Уровни сывороточной иммунореактивности нейротропных аутоантител у больных с эпилепсией (УЕ). **Достоверные отличия от показателей группы контроля.*

Из таблицы 2 видно, что у больных эпилепсией отмечается увеличение нейротропных АТ. Данное увеличение АТ отражает течение заболевания, то есть более тяжелые формы приступов сопровождаются усугублением нейроиммунной дизрегуляции. Так, нами отмечено достоверное повышение уровня АТ к белку S100, по сравнению с контролем (54,3±10,3; 39,4±10 и 5,8±1,3 УЕ соответственно). Имеются работы, указывающие на то, что данные АТ приводят к деполяризации клеточных мембран, тем самым усиливая спайковую активность клеток по данным ЭЭГ [12], что может свидетельствовать о нарушении глиальных отношений и их роли в патогенезе эпилепсии. Выявленное нами повышение уровня ауто-АТ к GFAP может свидетельствовать о нарушении барьерной функции ГЭБ и значительных нейрональных потерях, так как данный белок является главным структурным компонентом промежуточных филаменовастроцитов. Повышенный уровень ауто-АТ к NF-200 в группе больных эпилепсией свидетельствует о роли данного нейротрофина в регуляциях процессов пластичности и о его биологической активности в отношении клеток иммунной системы. При этом у больных основной группы он был выше (22,0±6,7 УЕ) чем, в группе контроля (3,3±2,6 УЕ). Изучение уровня АТ к рецепторам нейромедиаторов выявило достоверное повышение уровня ауто-АТк ГАМК. Это является доказательством нарушений работы ГАМК-ергической системы. Известно, что ГАМК усиливает нейротоксические эффекты глутамата, с одной стороны, и тормозит структуры антиэпилептической системы – с другой. Выявленный нами у обследованных больных высокий уровень ауто-АТ к дофамину (19,7±3,9 УЕ в первой и 1,5±0,2 УЕ в контрольной группе) подтверждает тесную связь нарушений глутаматэргической системы с дизрегуляцией системы биогенных аминов, что, в конечном итоге, приводит к гибели нейронов и, как следствие этого, оказывает эпилептогенное воздействие на мозг.

Обсуждение

Таким образом, как показали наши исследования, эпилепсия сопровождается иммунной дизрегуляцией, что выражается в повышении нейротропных АТ. Приведенные нами данные соответствуют данным, полученным А.В. Прохоровой [8]. Данное увеличение АТ отражает течение заболевания, то есть более тяжелые формы приступов сопровождаются усугублением нейроиммунной дизрегуляции. Кроме того, нами отмечено изменение уровня АТ к рецепторам нейромедиаторов, выявлено достоверное повышение ауто-АТк ГАМК. Это является доказательством роли ГАМК-ергических нарушений в генезе эпилепсии.

Выводы

1. Нейроиммуннная перестройка при эпилепсии сопровождается увеличением аутоантител к рецепторам ГАМК, дофамина и пограничные отклонения к белку Б2 гликопротеина. Наиболее выраженные изменения по содержанию аутоантител отмечены

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2014 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.
This article has been downloaded from http://www.epilepsia.su. Not for commercial use. To order the reprints please send request on info@irbis-1.ru. Copyright © 2014 IRBIS Publishing House. All right reserved.

к нейронспецифическим белкам NF-200, S 100 и к двуспиральной ДНК, что свидетельствует о дегенеративных нарушениях аксонального типа в головном мозге у больных эпилепсией.

2. При эпилепсии отмечается различие иммунореактивности в основной и контрольной группах, которая заключается в достоверном повышении уровня ауто-АТ к рецепторам ГАМК и дофамина, по сравнению с показателями контрольной группы. Данная связь нарушений глутаматэргической системы с дизрегуляцией системы биогенных аминов приводит к гибели нейронов, оказывающей, в конечном итоге, эпилептогенное воздействие на мозговую ткань.

Литература:

1. Воронина Т.А., Авакян Г.Н. Современные направления поиска противоэпилептических препаратов. Современная эпилептология. Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М., 2011; 149-158.
2. Глухарева Е.Ф., Петрухин А.С., Рогачева Т.А. Возрастной аспект пароксизмальных психических расстройств в дебюте эпилепсии. Журн. неврол. и психиатрииим. С.С. Корсакова. М. 2009; 10: 9-14.
3. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии. М., 2000.
4. Мосолов С.Н. Естественные нейротропные аутоантитела и патология нервной системы. Доклад. 2003 .
5. Полетаев А.Б. Иммунологический гомункулус (иммункулус) в норме и патологии. Биохимия. 2002; 5.
6. Полетаев А.Б. Клиническая и лабораторная иммунология. Медицинское информационное агентство. М. 2007.
7. Полетаев А.Б. Регуляторныеаутоантитела. Сб.: Моноклональные антитела в нейробиологии. Новосибирск. 1995; 37-47.
8. Прохорова А.В. Роль нейроиммунойдизрегуляции в патогенезе посттравматической эпилепсии у детей. Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент. 2011; 5: 64-67.
9. РахимбаеваГ.С.Критериидифференциальнойэлектроэнцефалографиической диагностики симптоматической посттравматической и идиопатических форм эпилепсии у детей: научное издание. Неврология. Ташкент.2011; 2: 47-51.
10. Asadi-Pooya A.A., Emami M., Sperling M.R. Age of onset in idiopathic (genetic) generalized epilepsies: clinical and EEG findings in various age groups. Seizure. 2012 Jul;21(6):417-21.
11. Aarli J.A. Epilepsy and the immune system. Arch Neurol. 2000 Dec; 57 (12): 1689-92.
12. Arroyo S. Diagnostico y tratamientodelpaciente con epilepsiafarmacorresistente. Neurologia. 1996 Feb; 11(2): 56-68.
13. Choi D.W. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. Neuron. 1988 Oct; 1(8): 623-34.
14. Engel J. Epileptic seizures and syndromes. Ed. P.Wolf. London. 1994;359-368.

References:

1. Voronina T.A., Avakjan G.N. Sovremennye napravlenija poiska protivojepilepticheskih preparatov. Sovremennaja jepileptologija. Pod red. E.I. Guseva, A.B. Geht. M., 2011; 149-158.
2. Gluhareva E.F., Petruhin A.S., Rogacheva T.A. Vozrastnoj aspekt paroksizmal'nyh psihicheskih rasstrojstv v debjute jepilepsii. Zhurn. nevrol. i psihiatriiim. S.S. Korsakova. M. 2009; 10: 9-14.
3. Muhin K.Ju., Petruhin A.C. Idiopaticheskie formy jepilepsii. M., 2000.
4. Mosolov S.N. Estestvennye nejrotropnye autoantitela i patologija nervnoj sistemy. Doklad. 2003.
5. Poletaev A.B. Immunologicheskij gomunkulus (immunkulus) v norme i patologii. Biohimija. 2002;
6. Poletaev A.B. Klinicheskaja i laboratornaja immunologija. Medicinskoe informacionnoe agentstvo. M. 2007.
7. Poletaev A.B. Reguljatornyeautoantitela. Sb.: Monoklonal'nye antitela v nejrobiologii. Novosibirsk. 1995; 37-47.
8. Prohorova A.V. Rol' nejroimmunojdizreguljacii v patogeneze posttravmaticheskoj jepilepsii u detej. Zhurnal teoreticheskoj i klinicheskoj mediciny. Tashkent. 2011; 5: 64-67.
9. RahimbaevaG.S.Kriteriidifferencial'nojjelektrojencefalografii-cheskoj diagnostiki simptomaticheskoj posttravmaticheskoj i idiopati-cheskih form jepilepsii u detej: nauchnoe izdanie. Nevrologija. Tashkent.2011; 2: 47-51.
10. Asadi-Pooya A.A., Emami M., Sperling M.R. Age of onset in idiopathic (genetic) generalized epilepsies: clinical and EEG findings in various age groups. Seizure. 2012 Jul;21(6):417-21.
11. Aarli J.A. Epilepsy and the immune system. Arch Neurol. 2000 Dec; 57 (12): 1689-92.
12. Arroyo S. Diagnostico y tratamientodelpaciente con epilepsiafarmacorresistente. Neurologia. 1996 Feb; 11(2): 56-68.
13. Choi D.W. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. Neuron. 1988 Oct; 1(8): 623-34.
14. Engel J. Epileptic seizures and syndromes. Ed. P.Wolf. London. 1994;359-368.

NEUROIMMUNOPATHOGENIC MECHANISMS OF EPILEPSY

Madjidova Yo.N., Rakhimbaeva G.S., Azizova R.B.

[1] *Tashkent Pediatric Medical Institute (Uzbekistan)*

[2] *Tashkent Medical Academy (Uzbekistan)*

Abstract: the characteristics of some immunological Features were studied in 52 patients with epilepsy. The group of control included 10 healthy subjects of the comparable age.There were studied such immunological aspects in this group of patients as level of neurotropic autoantibodies to NF-200, GPAP, S100, common protein of myelin, Voltage-dependent Ca canals, glutamate receptors, GAMK-, Dofamine, Serotonin and N-choline-receptors.Neuroimmune reorganizing in epilepsy is accompanied by increase in autoantibodies to receptors of GAML, dofamine and borderline deviations to protein B2 glycoprotein. However, more reliableparameters in relation to indicators of control group there were noted in the contents of autoantibodies to such neurospecific proteins as: NF-200, S100 and to two-spiral DNA. This indicated about degenerative disorders of axonal type in the brain of the patients with epilepsy.

Key words: epilepsy, neuroimmunological disorders, neurotropic autoantibodies.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2014 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.
This article has been downloaded from http://www.epilepsia.su. Not for commercial use. To order the reprints please send request on info@irbis-1.ru. Copyright © 2014 IRBIS Publishing House. All right reserved.