



PATHOGENETIC FEATURES OF IMMUNO-BIOCHEMICAL SHIFTS IN CHILDREN WITH IDIOPATHIC EPILEPSY

Yakutkhon Nabievna Madjidova¹,

Muazzamkhon Ilkhomidinovna Abdullaeva²

¹Tashkent Pediatric Medical Institute

²Andijan State Medical Institute

ABSTRACT

The data obtained as a result of the studies carried out indicate the heterogeneity of patients with epilepsy from the point of view of molecular mechanisms, the development of the causes of epileptic seizures. One of the leading mechanisms of the pathogenesis of idiopathic epilepsy is a complex restructuring of neuroimmune relationships, manifested by a unidirectional increase in the level of autoantibodies to neurospecific proteins S100, GFAP, NF-200, MBP and the neurotransmitters glutamate, GABA, dopamine, serotonin and serotonin-channel. At the same time, the key link in the pathogenesis of idiopathic epilepsy is neurotransmitter imbalance. Circulating AATs to neurotropic proteins and neurotransmitter receptors in the blood serum of patients with epilepsy can be used as additional prognostic "immuno-biochemical" criteria for the course of the disease and the effectiveness of antiepileptic treatment.

KEYWORDS: idiopathic epilepsy, neuroetiopathogenesis, autoantibodies to neurospecific proteins and neurotransmitters, children

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУНО-БИОХИМИЧЕСКИХ СДВИГОВ У ДЕТЕЙ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Якутхон Набиевна Маджидова

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Муаззамхон Илхомидиновна Абдуллаева

Андижанский государственный медицинский институт

Аннотация: Полученные в результате проведенных исследований данные свидетельствуют о неоднородности пациентов с эпилепсией точки зрения молекулярных механизмов, развития причин возникновения эпилептических приступов. Одним из ведущих механизмов патогенеза идиопатической эпилепсии является комплексная перестройка нейроиммунных взаимоотношений, проявляющаяся однонаправленным увеличением уровня аутоантител к нейроспецифическим белкам S100, GFAP, NF-200, ОБМ и нейромедиаторам глутамату, ГАМК, дофамину, серотонину, серотонину и вольтаж-зависимому Са-каналу. При этом ключевым звеном в патогенезе идиопатической эпилепсии является нейромедиаторный дисбаланс. Циркулирующие ААТ к нейротропным белкам и рецепторам нейромедиаторов в сыворотке крови больных эпилепсией могут использоваться в качестве дополнительных прогностических



«иммуно-биохимических» критериев течения заболевания и эффективности противозипилептического лечения.

Ключевые слова: идиопатическая эпилепсия, нейроэтиопатогенез, аутоантитела к нейроспецифическим белкам и нейромедиаторам.

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы у детей и подростков. Частота эпилепсии в популяции высока и достигает 0,5 – 0,8%, а среди детского населения - до 1,0%. Истинная частота данного заболевания может быть только выше. Среди причин неврологической инвалидности эпилепсия - также нередкая патология. В связи с этим лечение, реабилитация, социальная адаптация больных эпилепсией - крайне актуальная задача [8, 13]. При идиопатических формах эпилепсии подразумевается генетическая детерминированность заболевания. Идиопатическая эпилепсия (ИЭ) является частой формой эпилепсии у детей и подростков, составляя до 143 всех случаев заболевания [3, 5]. В настоящее время ИЭ определяется как форма генерализованной эпилепсии, при которой все приступы генерализованны с самого начала; в неврологическом статусе обычно отсутствуют очаговые симптомы и признаки снижения интеллекта; паттерны ЭЭГ первично генерализованны, билатеральны и синхронны; при нейрорадиологическом исследовании отсутствуют грубые структурные изменения в головном мозге [4, 8].

Новым импульсом к изучению проблемы иммунопатогенеза эпилепсии должны послужить сформировавшиеся в последнее десятилетие представления о неразрывном единстве функции двух основных интегративных систем организма: центральной нервной и иммунной. На основании сведений о нейроиммунном взаимодействии оформились новые научные дисциплины - нейроиммунология и нейроиммунопатология [2, 5]. Одной из интригующих проблем нейроиммунопатологии являются иммунологические аспекты патогенеза эпилепсии. Однако до настоящего времени не получено четких доказательств обязательного участия иммунологических факторов в патогенезе различных форм эпилепсии [9, 11].

В последние годы уделяется большое внимание изучению влияния дисбаланса медиаторного метаболизма, а именно, возбуждающего нейромедиатора глутамата и тормозного ГАМК на тяжесть течения эпилептического процесса. При этом глутамату придается более существенная роль в процессах возбуждения и формирования эпилептогенного очага [3, 14, 15]. Иммунологические исследования последних лет касаются в основном продукции аутоантител (аАТ) к глутаматным AMPA-рецепторам нервных клеток при эпилепсии; показана целесообразность определения уровня этих сывороточных аАТ для диагностики и изучения патогенеза этого заболевания [3, 4, 8, 14, 15]. Однако до сих пор дискутируется вопрос о возможной роли аАТ к глутаматным AMPA-рецепторам в прогнозе течения заболевания и, особенно важно, в развитии фармакорезистентности [4, 6, 7].

Исследования последних лет выявили изменение уровня сывороточных первичных (идиотипических) аАТ и их «функциональных противовесов» - антиидиотипических аАТ (АИАТ) к ряду нейроспецифических антигенов мозга у больных эпилепсией, указывающее на возможность повреждения нейроглии [1, 9, 16]. Изучение аАТ к глиоспецифическим белкам важно для понимания механизмов повреждения при эпилепсии астроцитарной глии и гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), а также совершенствования способов лечения этого заболевания [4, 14]. Однако, патогенетическая роль и диагностическая значимость аАТ к белкам мозга и рецепторам нейромедиаторов нуждаются в дальнейшем исследовании.

Целью изучения иммуно-биохимических сдвигов у детей с идиопатической эпилепсией с помощью метода ЭЛИ-Н-Тест (Полетаев А.Б. и др., 2007) путем определения сывороточной иммунореактивности к белкам S100, GFAP, ОБМ, NF200 и нейромедиаторам глутамату, ГАМК, дофамину, серотонину, холину и вольтаж-зависимому Ca-каналу.

Материалы и методы исследования: были обследованы 36 детей с идиопатической эпилепсией в возрасте от 6 до 16 лет (22 мальчиков; 14 девочек). Все больные проходили тщательный предварительный анамнестический и клинический отбор, который осуществлялся методом стратифицированной рандомизации с использованием критериев включения и исключения.

Критерии включения больных в исследование: дети и подростки до 16 лет, эпилептические припадки на момент госпитализации или в анамнезе, идиопатическая эпилепсия.

Критерии исключения: подростки старше 16 лет и взрослые, криптогенная эпилепсия, псевдоэпилептические припадки, психогенные реакции, конверсионные припадки (истерия).

Объем исследования включал: клиническое неврологическое обследование, исследование соматического статуса, нейропсихологическое тестирование высших корковых функций, нейрофизиологическое обследование (ЭЭГ), лабораторные методики (клинический анализ крови,



биохимия крови, анализ иммунного статуса), нейрорадиологические методы исследования (МРТ или КТ головного мозга).

Тип приступов определялся согласно Международной классификации эпилептических приступов (1981). Диагноз эпилепсии ставился в соответствии с Международной классификацией эпилепсии (ILAE 1989, 2007) [11,12].

Количественное определение сывороточной иммунореактивности антител (АТ1 и АИАТ2) к рецепторам нейромедиаторов (глутаматные, ГАМК, дофаминовые, серотониновые и холинорецепторы) проводилось с помощью твердофазного иммуноферментного метода ЭЛИ-Н-Тест и одноименных тест-наборов, производства МИЦ «Иммункулус» (Россия). За норму принимали значения иммунореактивности аАТ от 80 до 140 У.Е., индекс иммунореактивности АТ1/АИАТ2 от 0,8 до 1,2 [9, 16]. Результаты исследования сравнивались с данными контрольной группы, в которую вошли 15 клинически здоровых детей и подростков (5 мальчиков, 10 девочек в возрасте от 6 до 16 лет).

Анализ полученных показателей проводился с помощью пакета программ «SPSS for Windows» и «STATISTICA» Microsoft Excel с обработкой материала с помощью методов вариационной статистики. Достоверность полученных результатов оценивали парным методом по t-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования: В структуре эпилептических припадков преобладали абсансные в возрасте от 6 до 8 лет, тогда как генерализованные тонико-клонические приступы в возрастной группе 8-12 лет. Среди них абсансные припадки были у 5 больных (13,9%), тонико-клонические - у 26 больных (72,2%), миклонические - у 5 больных (13,9%).

При оценке результатов иммунологического исследования установлено, что показатели детей с ИЭ отличались от контрольной группы как по уровню, так и по степени разброса изученных иммунологических показателей. Уровень сывороточных аутоантител к нейротропным белкам у больных детей с идиопатической эпилепсией был резко повышен от 9,5 до 47,8 раз ($P < 0,001$). NF200 является специфическим белком аксонов, рост антител к нему сопровождается процессами дегенерации нервных волокон, что и наблюдается у обследованных детей с ИЭ (30,1±4,6 против 0,63±0,11). Повышение содержания специфического белка филаментов астроцитов (GFAP) в 9,5 раз при ИЭ (11,5±8,8 против 1,21±0,15) свидетельствует о патологических процессах разрастания астроглиальных клеток (глиоз).

Таблица 1

Уровень сывороточных аутоантител к нейротропным белкам у больных детей с идиопатической эпилепсией, у.е.

Показатели	ИЭ (n=36)	Контроль (n=15)	ИЭ и КГ P<	↑ ИЭ/КГ
NF200	30,1±4,6	0,63±0,11	0,001	47,8
GFAP	11,5±8,8	1,21±0,15	0,001	9,5
S100	37,9±8,8	1,1±0,16	0,001	34,5
ОБМ	10,0±8,6	0,95±0,14	0,001	10,5

Высокие показатели S100 при ИЭ против данных контрольной группы (37,9±8,8 против 1,1±0,16) у обследованных детей являются признаком изменений в ЦНС, которые сопровождаются эмоциональными нарушениями (фобии, депрессии, агрессивность).

Известно, что миелин обладает выраженным иммуногенным свойством, а его разрушение является универсальным механизмом реакции нервной ткани на различные повреждения. Появление повышенных показателей антител к ОБМ в сыровотке крови свидетельствует о нарушении гематоэнцефалического барьера у больных с ИЭ (10,0±8,6 против 0,95±0,14; $P < 0,001$).

Одновременно с этим частичная или полная потеря миелина жизнеспособными отростками может привести к выраженным нарушениям проведения нервных импульсов. Демиелинизация аксона значительно снижает скорость проведения нервных импульсов, так что процесс проведения будет уже не сальтаторным между перехватами Ранвье, как в миелинизированном волокне, а перемещение электролитов (K^+ и Na^+) будет происходить по всей поверхности аксона. Это может приводить к образованию новых ионных каналов в клеточной мембране и увеличивать концентрацию ионов калия во внеклеточном пространстве, что в свою очередь может изменять возбудимость нервных клеток и усугублять пароксизмальную активность мозга.

Таким образом, повышение нейротропных аутоантител является доказательством усугубления нейроиммунной дисрегуляции при ИЭ. При этом увеличение уровня аутоантител к S100, учитывая их глиальное происхождение, свидетельствует об изменениях глиальных клеток и нарушении



нейроглиальных отношений на фоне проницаемости ГЭБ и повреждении миелиновой оболочки аксонов (высокие показатели GFAP и ОБМ). Нарушение проницаемости иммунных барьеров мозга приводит к образованию аАТ к нейротропным белкам, что усугубляет недостаточность трофического обеспечения мозга и прогрессирование повреждающих процессов.

Аномальное повышение аАТ к лиганд-связывающему сайту рецепторов нейромедиаторов (Глу-Р, ГАМК-Р, Доф-Р, Сер-Р и Хол-Р) указывает на изменения в соответствующих системах нейронов. Более высокий сывороточный уровень аАТ к рецепторам нейромедиаторов у больных с ИЭ может указывать на наличие различных механизмов реализации нейромедиации и нейропластичности у больных (табл. 2).

Таблица 2

Уровень сывороточных аутоантител к нейромедиаторам у больных с симптоматической и идиопатической эпилепсией, у.е.

Показатели	ИЭ (n=36)	Контроль (n=15)	ИЭ и КГ P<	↑ ИЭ/КГ
CHL	26,4±9,1	0,49±0,32	0,001	53,9
GLU	25,5±6,9	0,53±0,37	0,001	48,1
GABA	17,3±10,3	0,62±0,35	0,001	27,9
DA	54,1±7,8	0,56±0,15	0,001	96,6
SER	6,43±3,3	0,61±0,15	0,001	10,5
В-зав.Са-канал	27,7±8,6	0,46±0,12	0,001	60,2
Опиатные рецепты (м-OP)	106,5±25,4	0,41±0,13	0,001	259,8
Рецепторы б-эндорфина (Р-б-энд.)	84,5±13,2	0,28±0,08	0,001	301,8

При сопоставлении показателей больных детей с ИЭ с данными контрольной группы выявлено достоверное однонаправленное увеличение повышение индивидуального уровня сывороточной иммунореактивности аАТ к рецепторам всех изучаемых нейромедиаторов.

В группе детей с ИЭ уровень аАТ к CHL оказался 26,4±9,1 у.е., превышая при этом в 53,9 раз значения контрольной группы (P<0,001). Известно, что холиновые рецепторы широко распространены в ЦНС и присутствуют на холинэргических, глутаматэргических, дофаминэргических, ГАМКергических, серотонин-эргических нейронах. В частности, комплекс энторинальная кора-гиппокамп считается источником эпилептической активности у большинства пациентов с эпилепсией. Эти области мозга получают холинэргическую иннервацию, что играет ключевую роль в регуляции и организации контроля нейрональной возбудимости в норме и регуляции корковых функций. Принимая во внимание тот факт, что при эпилепсии наблюдаются анатомические и функциональные изменения в системе в системе локальных кольцевых нервных связей на клеточном уровне, вполне закономерно, что у пациентов как с симптоматической, так и с идиопатической формами заболевания холинэргическая иннервация претерпевает определенные изменения. Также рядом научных исследований доказано, что гены, кодирующие различные субъединицы ацетилхолиновых рецепторов, являются кандидатами для ряда неврологических заболеваний, в частности аутосомальная фронтальная эпилепсия и идиопатическая эпилепсия [12, 16]. На наш взгляд, именно данным фактом можно объяснить столь высокий уровень аАТ к холиновым рецепторам у обследованных детей с идиопатической формой эпилепсии.

Дальнейший анализ нейроиммунных взаимоотношений у детей с ИЭ показал, что также достоверно высоким оказался и уровень аАТ к глутамату (GLU) и вольтаж-зависимым кальциевым каналам (В-зав.Са-канал). Так, в группе пациентов с ИЭ эти показатели составили 54,1±7,8 и 27,7±8,6 у.е. соответственно, превышая показатели контрольной группы в 48,1 и 60,2 раза соответственно (P<0,001).

Такое значимое повышение уровня аАТ к глутамату при ИЭ свидетельствует об актуальных нарушениях процессов возбуждения в результате активации мембранных нейротрансмиттерных рецепторов и механизмов глутаматной эксайтотоксичности. Полученные данные можно интерпретировать, как свидетельство грубого дисбаланса в глутаматэргической системе при ИЭ, что является пусковым моментом для запуска процессов нейронального спраунга. Известно, что ионы кальция являются вторичным мессенджером возбуждающих нейромедиаторов, в т. ч. Глутамата [10, 17]. Одновременное увеличение аАТ к глутамату и вольтаж-зависимому кальциевому каналу, который является специфическим антигеном, у обследованных пациентов также вполне закономерно, поскольку именно данные каналы играют первостепенную роль в регуляции выброса нейротрансмиттеров и в,



частности, выхода глутамата в синаптическую щель. L-тип кальциевых каналов участвует в генерации потенциала действия, T-тип способствует синхронизации таламокортикальных связей, что лежит в основе паттерна «спайк-волна» при эпилепсии [1, 6, 10]. Одновременно с этим активация NMDA-рецепторов под влиянием возбуждающих медиаторов (например, глутамата) может вызывать патологический феномен эксайтотоксичности, связанный с повышенным проникновением кальция внутрь клетки с последующей за этим гибелью нейронов. Кроме того, внутриклеточные ионы кальция опосредованно – через регуляцию синтеза мембранных белков – влияют на рост дендритов и синаптогенез, что модифицирует функциональную активность нейронов в соответствии с меняющимися условиями внешней среды [5].

Уровни ААТ к ГАМК, дофамину и серотонину при ИЭ также превышали нормативные показатели и были примерно на одном уровне (ААТ GABA $17,3 \pm 10,3$ у.е., $P < 0,001$; ААТ DA $54,1 \pm 7,8$, $P < 0,001$; ААТ SER $6,43 \pm 3,3$ у.е., $P < 0,001$).

Высокий уровень аутоантител к ГАМК является доказательством нарушений работы ГАМК-ергической системы, усиливающих нейротоксические эффекты глутамата с одной стороны, и тормозящих структуры антиэпилептической системы с другой [5, 14]. Наличие высоких уровней ААТ к дофамину и серотонину у пациентов с идиопатической эпилепсией и их достоверное отличие от показателей контрольной группы подтверждает тесную связь глутаматэргической системы с системой биогенных аминов, дисрегуляция которых приводит к губительному влиянию на нейроны и оказывает проэпилептический эффект [8, 17]. В данном случае такое соотношение ААТ можно трактовать как свидетельство выраженной аутоиммунной реакции со стороны нервной ткани, которая, в свою очередь, способствует поддержанию патологической эпилептической системы при ИЭ.

Таким образом, повышение ААТ к лиганд-связывающему сайту рецепторов нейромедиаторов (Глу-Р, ГАМК-Р, Доф-Р, Сер-Р и Хол-Р) указывает на изменения в соответствующих системах нейронов. Более высокий сывороточный уровень ААТ к рецепторам нейромедиаторов может указывать на наличие различных механизмов реализации нейромедиации и нейропластичности у больных с ИЭ.

Активация опиоидных рецепторов приводит к различным клеточным последствиям, включающим ингибирование аденилициклазы, что вызывает уменьшение внутриклеточной концентрации цАМФ. Рецептор б-эндорфина - нейропептид из группы эндорфинов, образующийся во многих клетках ЦНС и являющийся эндогенным лигандом-агонистом опиоидных рецепторов. Эти пептиды обладают как центральными эффектами (психоневрологические и поведенческие реакции), так и возможностью оказывать влияние на периферические центры и органы. В наших исследованиях отмечены высокие показатели как м-ОР, так и Р-б-энд при ИЭ у детей по отношению к данным контрольной группы (в 259,8 раз и 301,8 раз соответственно).

Таким образом, циркулирующие аАТ к рецепторам нейромедиаторов, в частности к глутаматным, ГАМК, дофаминовым, серотониновым и холинорецепторам, в сыровотке крови больных ИЭ свидетельствуют об изменениях в соответствующих системах нейронов. Тогда как повышение опиоидных пептидов свидетельствует о нарушении в регуляции адаптивного поведения и реакций организма на стресс. Показатели титра аАТ к указанным нейрорецепторам могут использоваться в качестве дополнительных прогностических «иммуно-биохимических» критериев течения заболевания и эффективности противоэпилептического лечения. Иммунологические и биохимические изменения могут быть вовлечены в процесс эпилептогенеза и они, возможно, не связаны с применением противоэпилептических препаратов, и свидетельствуют о характере течения заболевания. Высокий сывороточный уровень аАТ к рецепторам нейромедиаторов у больных с ИЭ указывает на наличие различных механизмов реализации нейромедиации и пластичности мозга при идиопатической и симптоматической эпилепсии.

Список литературы

1. Асанова Л.М., Морозов С.Г., Яковлев Н.А., Зиньковский К.А., Сывороточные аутоантитела к глиоспецифическим антигенам мозга у больных эпилепсией // *Нейроиммунология*. - 2003, - Т. 1., №2. - С. 57-58.
2. Ветрилэ Л.А., Евсеев В.А., Карпова М.Н. *Нейроиммунопатологические аспекты эпилепсии* // *Вестник РАМН*. - 2004. - № 8. - С. 43-46.
3. Дзугаева Ф.К. *Клинико-иммунологические, биохимические критерии и прогноз парциальной эпилепсии: Автореф. дис. ... доктора мед. наук.* – М., 2004. – 32 с.
4. Зиньковский К.А. *Клинико-патохимические, иммунологические изменения и их терапевтическая коррекция у больных эпилепсией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* – М., 2004. – 30 с.
5. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сепиашвили Р.И. *Нейроиммунопатология. Руководство*. М.: 2003., 438 с.



6. Лусникова И.В. Клинические и нейро-иммунологические аспекты фармакорезистентной эпилепсии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М.: РГМУ, 2008. – 32 с.
7. Малашиха В.Ю. Иммунопатология и иммуногенетика некоторых форм детской эпилепсии // Журнал неврол. и психиатр. - 1996. - №2. - С.18-20.
8. Морозов С.Г., Гнеденко Б.Б., Асанова Л.М. Аутоантитела к антигенам ткани мозга у больных эпилепсией // Журнал неврол. и психиатр. – 1996. -№4. - С.71-74.
9. Поletaev A.B., Алферова В.В., Абросимова А. А., Комиссарова И.А., Соколов М. А., Гусев Е.И. Естественные нейротропные аутоантитела и патология нервной системы. // Нейроиммунология. – 2003. – Т.1., №1. – С. 11-17.
10. Прохорова А.В. Роль нейроиммунной дисрегуляции в патогенезе посттравматической эпилепсии у детей // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2011. - №5. – С.64-67.
11. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes // *Epilepsia*. - 1989. -Vol. 30. - P. 796-803.
12. Engel J.J. ILAE classification of epilepsy syndromes // *Epilepsia*. - 2006. -Vol. 70. - P. 5-10.
13. Gusev E.I., Guekht A.B., Poletaev A.B., Lusnikova I.V., Feygina A.A., Kovaleva I.U. Changes of serum levels of natural neurotropic autoantibodies in patients with partial symptomatic/cryptogenic epilepsy // *Epilepsia*. – 2006. - Vol. 47, suppl. 3. – P. 38.
14. Mantegazza R., Bernasconi P., Baggi F., Spreafico R., Ragona F., Antozzi C., Bernardi G., Granata T. Antibodies against GluR3 peptides are not specific for Rasmussen's encephalitis but are also present in epilepsy patients with severe, early onset disease and intractable seizures // *Neuroimmunology*. – 2002. – Vol. 131(1-2). – P. 179-185.
15. Peltola J., Kulmala P., Isojärvi J., Saiz A., Latvala K., Palmio J., Savola K., Knip M., Keränen T., Graus F. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy // *Neurology*. – 2000. – Vol. 12;55(1). – P. 46-50.
16. Poletaev A.B., Abrosimova A.A., A.A., Socolov M.A., Gekht A.B., A.B., Alferova V.V., Gusev E.I., Nicolaeva T.Ya. Dialectics and implications of natural neurotropic autoantibodies in neurological disease and rehabilitation // *Clinical and Developmental Immunology*. – 2004. – V. 11. – № 2. – P. 151-156.
17. Vincent A., Honnorat J., Antoine J.C., Giometto B., Dalmau J., Lang B. Autoimmunity in paraneoplastic neurological disorders // *Neuroimmunology*. – 1998. – Vol. 1; 84(1). – P. 105-109.