

Нейробиологические аспекты нарушений познавательных функций у детей с эпилепсией

*С.В. Балканская, В.М. Студеникин
Кузенкова Л.М., О.И. Маслова*

ГУ НЦЗД РАМН

Проблема

Дети с эпилепсией имеют более высокий риск когнитивного дефицита, испытывают большие трудности школьного обучения, чем их здоровые сверстники или дети с другой хронической патологией

КАК ОЦЕНИТЬ ВЛИЯНИЕ ЭПИЛЕПСИИ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ (КФ)?

(Т. DEONNA, E. ROULET-PEREZ, 2005)

- 1. ЭТИОЛОГИЯ**
- 2. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ**
- 3. ЛАТЕРАЛИЗАЦИЯ ФОКУСА**
- 4. ЛОКАЛИЗАЦИЯ ФОКУСА**
- 5. ТИП ПРИПАДКОВ**
- 6. НЕЛЕЧЕННЫЕ И ЛЕЧЕННЫЕ ГРУППЫ БОЛЬНЫХ**
- 7. СРАВНЕНИЕ ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ И ДЕТЕЙ БЕЗ ЭПИЛЕПСИИ С ПРОБЛЕМАМИ ОБУЧЕНИЯ И СО СХОДНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ**
- 8. ДЕТИ С ЭПИЛЕПСИЕЙ И ДЕТИ С ДРУГИМИ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Лонгитудинальные исследования по изучению факторов риска нарушения КФ и поведения

1. **Сравнение с другими хроническими заболеваниями**
Austin et al 1994, Bailet and Turk 2000

2. **Предшествующие состояния, факторы риска**
Borgeois et al 1983, Ellenberg et al 1986, Michell et al 1994

3. **Серьезные факторы (возраст начала, частота, рефрактерность)** Chaudhry and Pond 1961, Szabo' et al 2000

4. **Специфические эпилептические синдромы**
Sato et al 1983, D' Alessandro et al 1995, Gaily et al 1999

5. **Поведенческие проблемы, предшествующие судорогам**
Austin et al 2002

6. **Наличие пароксизмальной ЭЭГ активности**
Baglietto et al 2001, Metz-Lutz et al 1999

7. **Эффекты антиэпилептических препаратов**
Aldenkamp et al 1993, Chen et al 2001

8. **Нарушения церебрального метаболизма**
Maquet et al 1995

Нейрохимические механизмы нарушения познавательных функций

- стимуляция глутаматных рецепторов
- повышение уровня интрацеллюлярного кальция
- митохондриальный отек/набухание
- активация широкого спектра ферментов
- распад протеинов и мембранных фосфолипидов
- нарушение синтеза гормонов (мощных организаторов нейронных сетей) и нейропептидов (стимуляторов памяти и внимания) [Шеперд Г., 1087].

БОЛЕЗНИ ЦНС

ГИПОКСИЯ

**ЭПИЛЕПСИЯ, Б-НЬ
АЛЬЦГЕЙМЕРА И ДР.**

НМК, ИНСУЛЬТ

ГЛУТАМАТ ↑

ГИПЕРСТИМУЛЯЦИЯ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ (GLURs)

NMDA AMPA KA MetaboGLURs

[Ca²⁺]

**активация
ферментов**

активация NOs | ON

**ЛИПОЛИЗ МЕМБРАН
НЕНАСЫЩЕННЫХ
ЖК ↑
(АРАХИДОНОВАЯ)**

**СВОБОДНЫЕ
РАДИКАЛЫ
КИСЛОРОДА И ОКСИ
АЗОТА**

**ПОВРЕЖДЕНИЕ МЕМБРАН
ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ
СТРУКТУР**

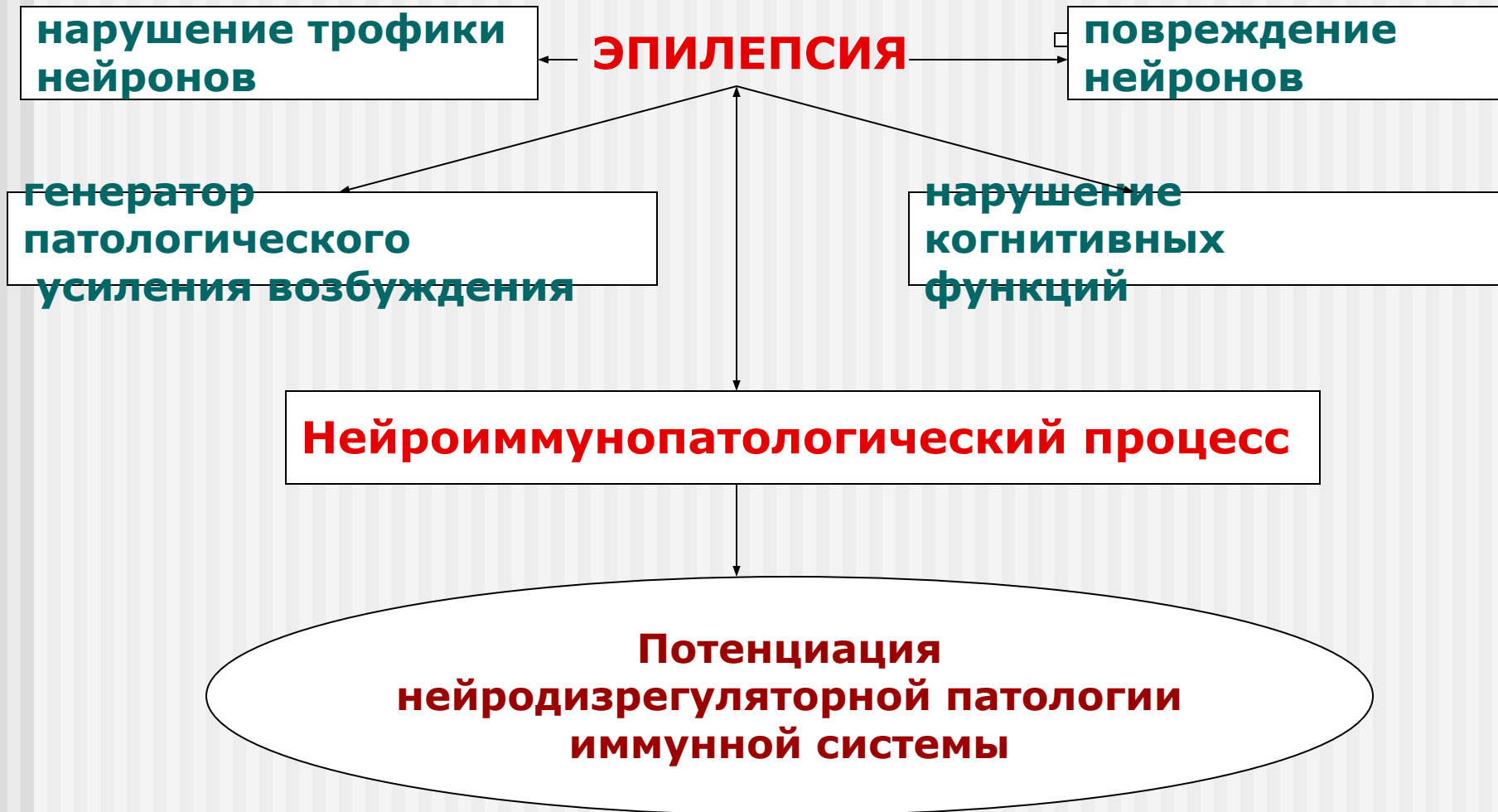
Морфо-функциональные механизмы нарушения познавательных функций и поведения

(Meyer G. et al., 1978, Bear, 1978)

- **Разрушение нейронов глубинных отделов височных долей, предохраняющих от избыточного возбуждения лимбическую систему**
- **Формируются патологические связи и пути циркуляции импульсов в лимбической системе**

Концепция психонейроиммунологии

(Магаева С.В. и соавт., 2005)



включает несколько функциональных зон (Luders et al, 1993):

- **эпилептогенное повреждение (КТ, МРТ)**
- **первичная эпилептогенная зона** (приступная ЭЭГ с применением глубинных электродов)
- **симптоматогенная зона** (клинические симптомы)
- **зона функционального дефицита** (клинические симптомы, ОФЭКТ, ПЭТ)
- **ирритативная зона** (межприступная ЭЭГ)

Цель исследования

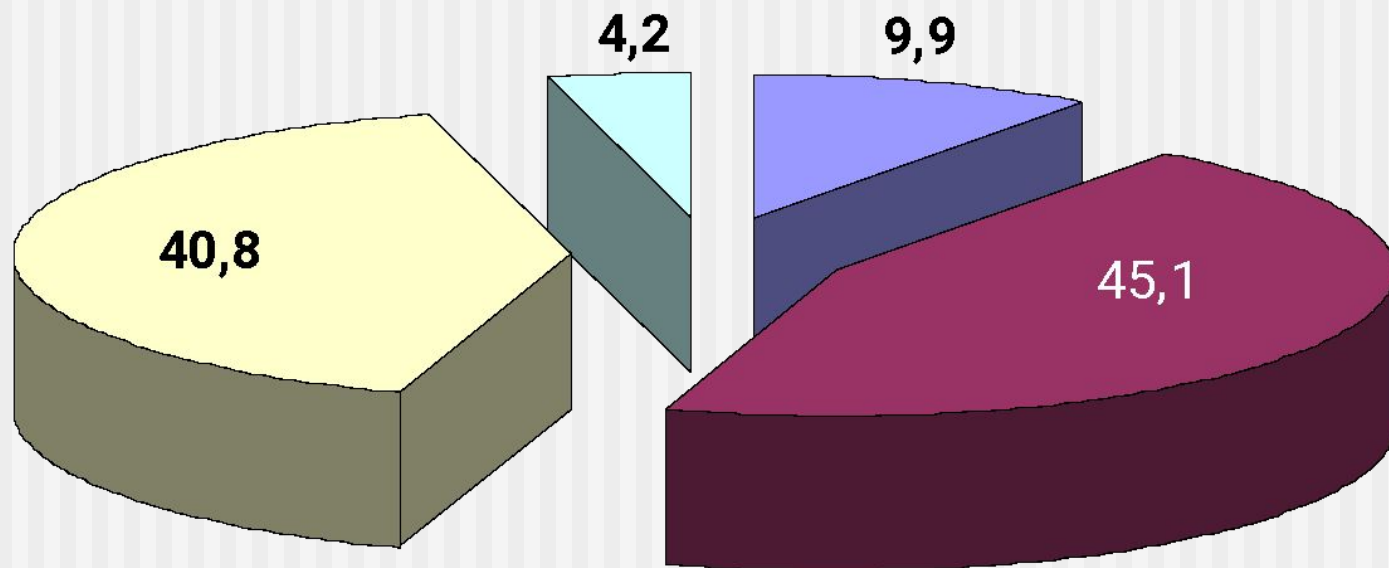
Комплексное изучение факторов нарушения познавательных процессов при эпилепсии:

- **клинических**
- **нейрофизиологических**
- **структурных**
- **метаболических**
- **нейрохимических**
- **нейроиммунологических**

Пациенты, включенные в исследование (n=71)

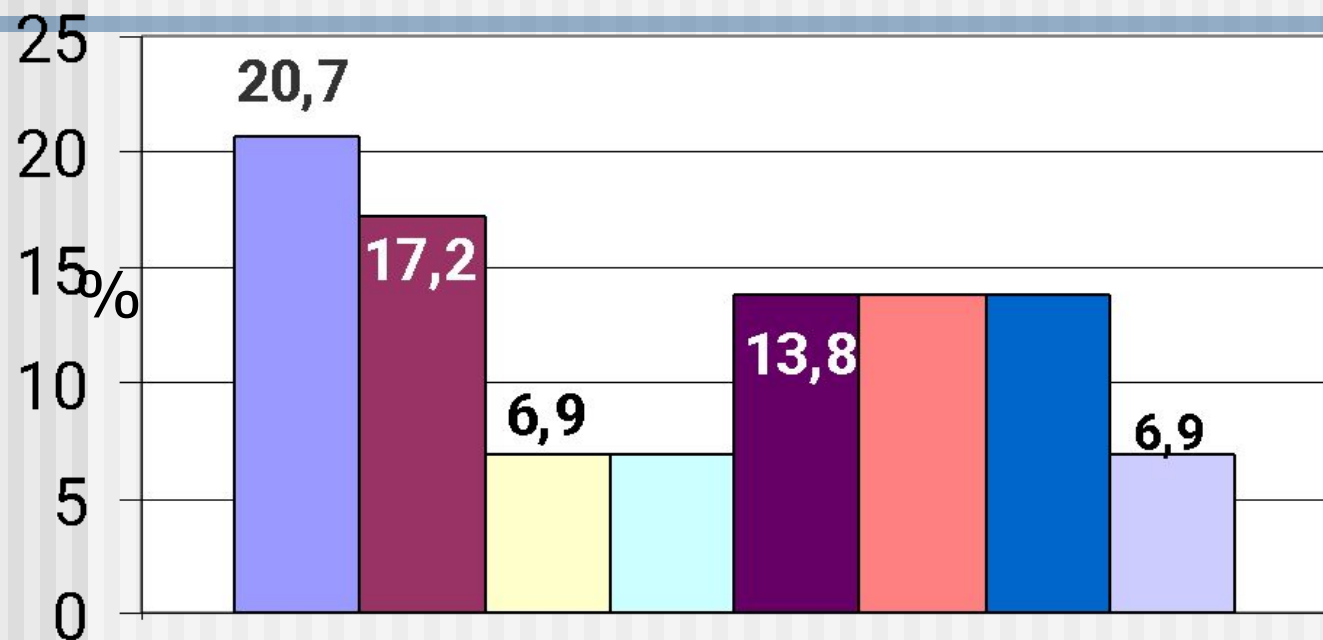
средний возраст 8,3 +/- 4,4 года

Распределение по формам эпилепсии (%)



- Идиопатическая фокальная эпилепсия
- Криптогенная фокальная эпилепсия
- Симптоматическая фокальная эпилепсия
- Генерализованная эпилепсия

Распределение пациентов с симптоматической эпилепсией по этиологии (n=29)(%)



- нейроинфекции
- в/ч кровоизлияния
- гидроцефалия
- неуточненное органическое поражение
- митохондриальная патология
- нейродегенеративные заболевания
- черепно-мозговая травма
- корковая дисплазия

Методы исследования

- Клиническое исследование
- Нейропсихологическое обследование
- Электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ)
- МРТ, КТ головного мозга
- Однофотонная эмиссионная томография (ОФЭТ) головного мозга
- Тест пароксизмальной активности (ТПА)
- Тест ишемии (ТИ)
- Автоматизированная проточная иммуноцитофлоуметрия лимфоцитов (ЛИМФТ)

Однофотонная эмиссионная томография (ОФЭТ) головного мозга

позволяет получать трехмерное изображение распределения гамма-излучающих радиоизотопов (в нашем исследовании – $^{99m}\text{Tc}^M$ + «Ceretec»). $^{99m}\text{Tc}^M$ + «Ceretec» хорошо проникает через ГЭБ, распределяется в головном мозге пропорционально кровотоку и находится в нем в течение времени, достаточного для получения изображения. Осуществлялся визуальный и полуколичественный анализ полученных изображений.

Полуколичественный метод представлял собой оценку относительных величин – асимметрии значений перфузии в исследуемой и референтной областях, выражаемое в процентах.

Тест пароксизмальной активности (ТПА)

Определяет концентрацию аутоантител к глутаматным рецепторам подтипа AMPA Glu-R1 с помощью стандартного твердофазного иммуноферментного метода (ELISA). Метод основан на конкурентном связывании циркулирующих в крови пациентов ААТ к глутаматным рецепторам AMPA-типа с антигеном, в качестве которого использован изолированный и очищенный фрагмент глутаматсвязывающего мембранного белка - компонента сложного рецепторного белка мембран нейронов - с молекулярным весом 56 кДа, который при тестировании соответствует глутаматному рецептору AMPA Glu-R1-типа [Дамбинова С.А., Изыкенова Г.А., 1997]. Показатели ТПА выражали в процентах как отношение титра антител у исследуемого ребенка к титру антител здорового ребенка соответствующей возрастной группы, принятые за 100%

Тест ишемии (ТИ)

Определяет уровень аутоантител к NMDA-подтипу глутаматных рецепторов (NMDA-R2-субъединице) в сыворотке крови с помощью набора реагентов «тест ишемии», утвержденных Комиссией по наборам реагентов для иммуноферментного, радиоиммунологического и других видов иммунохимического анализа Комитета по новой медицинской технике Минздрава РФ (протокол №1 от 20.01.1997 г.). Наборы предназначены для иммуноферментного определения аутоантител к глутаматсвязывающему мембранному белку (ГМБ) мозга человека.

Автоматизированная проточная иммуноцитофлоуметрия с применением панели моноклональных антител

- 1) CD3+ - Зрелые Т-лимфоциты (N=58-84%)
- 2) CD4+ - Т-хелперы/индукторы (N=27-52%)
- 3) CD8+ - Т-супрессоры/цитотоксические клетки (N=19-48%)
CD4/CD8 – соотношение хелперы/супрессоры (N=1,2-2,2)
- 4) CD19+ - зрелые В-лимфоциты (N=9-24%)
- 5) CD16+56+ - натуральные киллеры (N=5-27%)
- 6) HLA-DR – антиген комплекса гистосовместимости II кл. (N=)
- 7) CD3+DR+ - активированные Т-лимфоциты (N=<10%)
- 8) CD3+16+56+ - активированные Т-лимфоциты (N=<10%)
- 9) CD57+ - антиген естественных киллеров
- 10) CD57+CD8+ - активированные Т-супрессоры
- 11) CD8+DR+ - активированные Т-супрессоры
- 12) CD8+28+ - Т-супрессоры,
- 13) CD28+ - рецептор клеточной адгезии
- 14) CD25+ - низкоаффинная субъединица Rс IL-2
- 15) CD122+ -высокоаффинная субъединица Rс IL-2

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИЗУЧЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА

- **СОСТОЯНИЕ РАВНОВЕСИЯ ПОПУЛЯЦИЙ
Т- И В-ЛИМФОЦИТОВ**
- **УРОВЕНЬ СООТНОШЕНИЙ СУБПОПУЛЯЦИЙ
Т-ЛИМФОЦИТОВ**
- **УРОВЕНЬ АНТИГЕНОВ АКТИВАЦИИ**

Исследуемые показатели у детей с эпилепсией и в группе сравнения



ИЗМЕНЕНИЯ ЛИМФОИДНОГО ИММУНОФЕНОТИПА ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

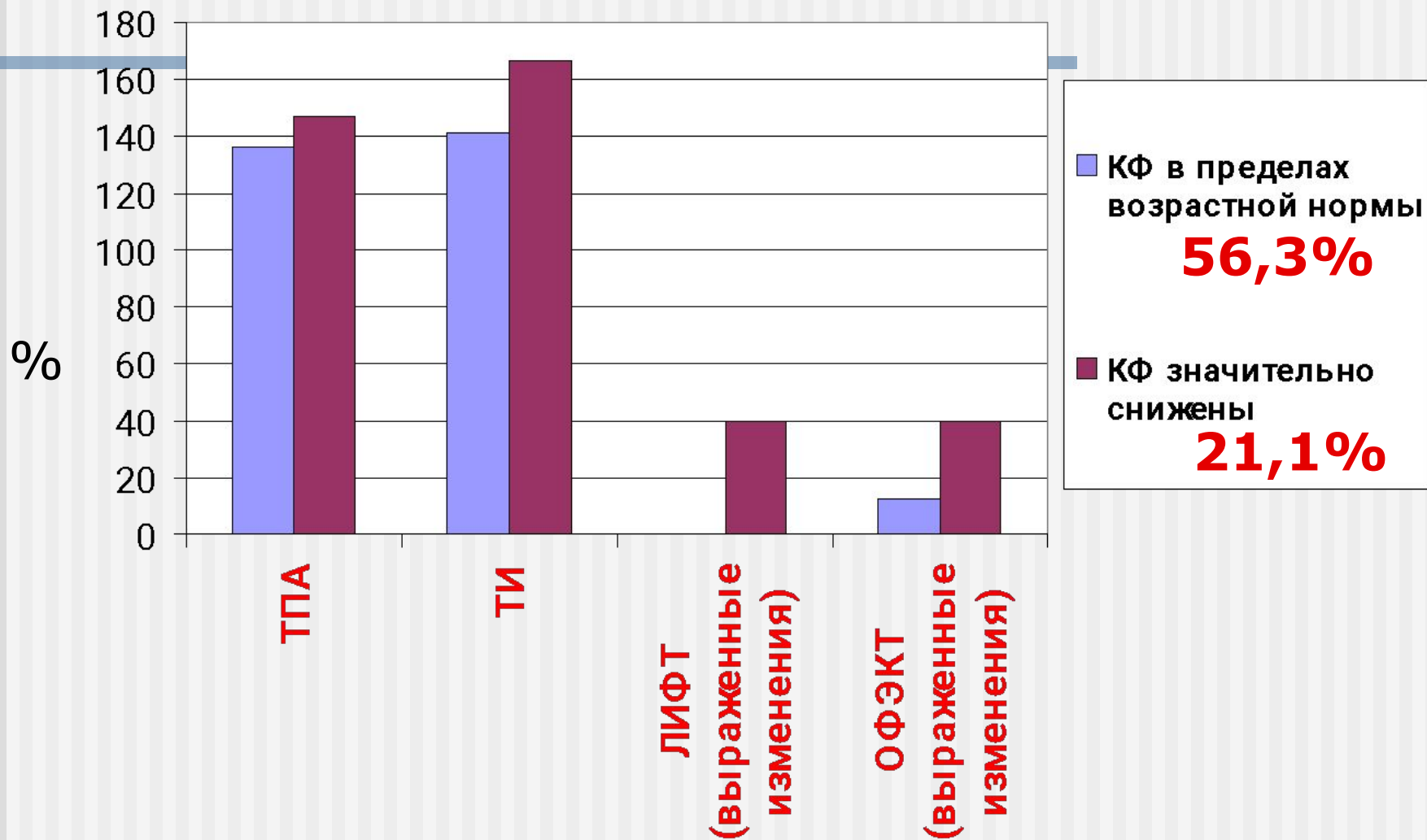
Количество пациентов
(%)

↑ ↓	CD3+ - зрелые Т-лимфоциты (12,7)	9
↑ ↓	CD4+ - Т-хелперы/индукторы (11,3)	8
↑	CD8+ - Т-супрессоры/цитотоксические клетки 9 (12,7)	
↑ ↓	CD4/CD8 – соотношение хелперы/супрессоры	11 (<u>15,5</u>)
↑ ↓	CD19+ - зрелые В-лимфоциты (<u>19,7</u>)	14
↑	CD16+56+ - натуральные киллеры (11,3)	8

Зависимость исследуемых показателей от тяжести эпилепсии



Зависимость исследуемых показателей от уровня когнитивного дефицита при эпилепсии



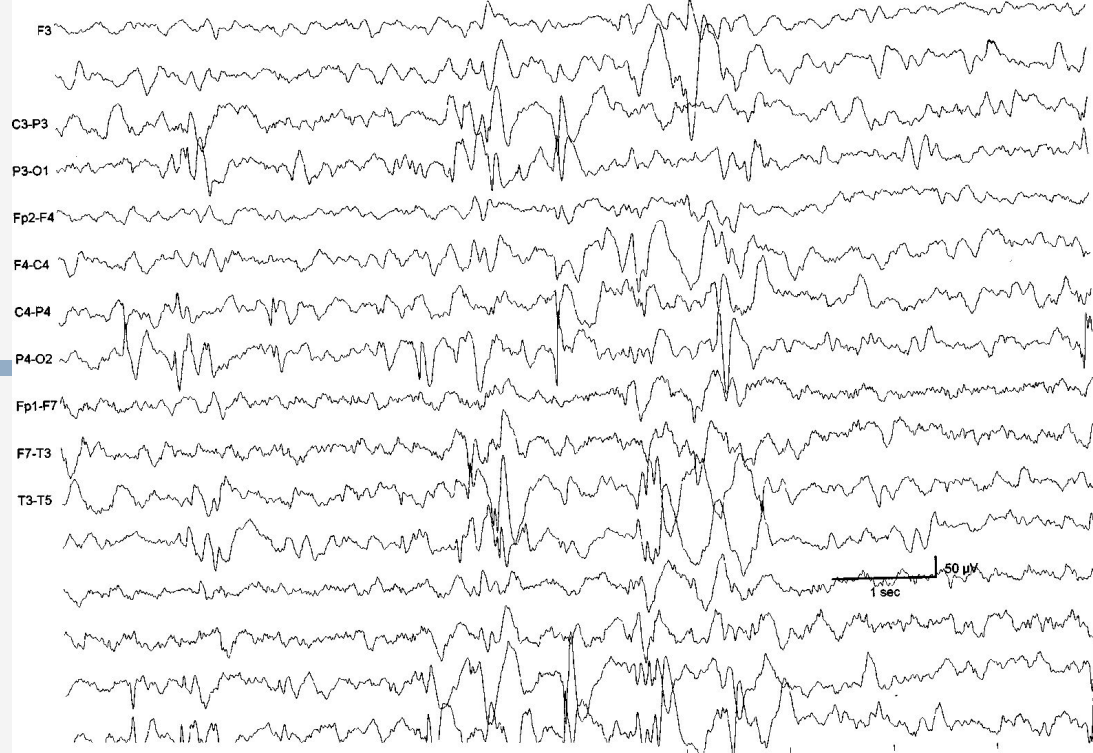
**Пациент Г.,
2 г.**

Туберозный склероз

ТПА 245 %

ТИ 168 %

ОФЭТ 18 %

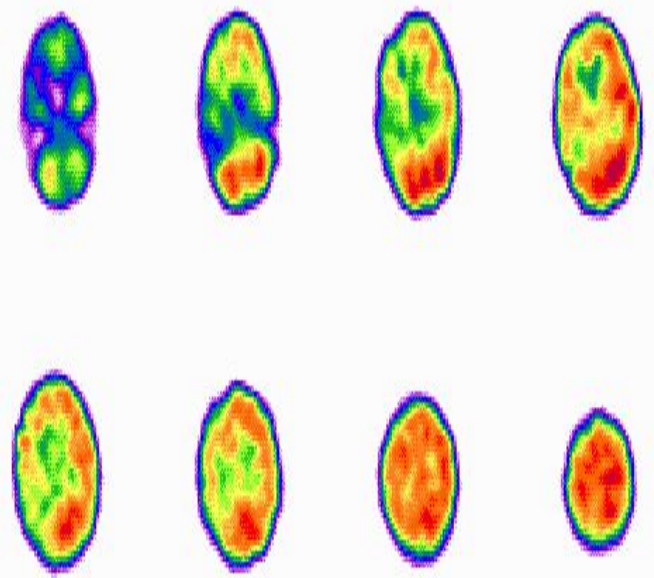
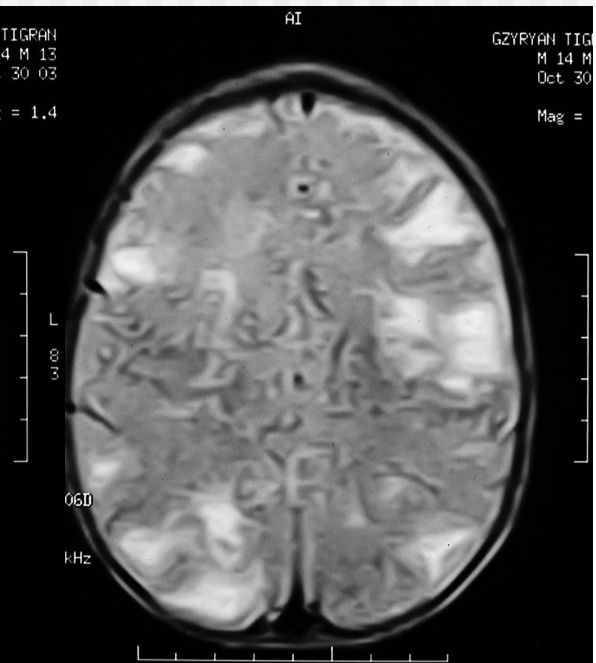


Ex: 8153
Se: 102
In: 8
0Ax: S19_0

ET:8

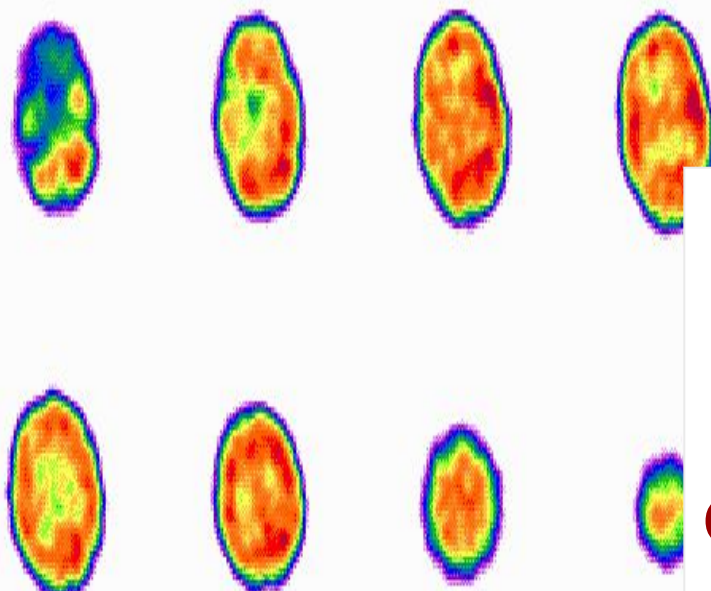
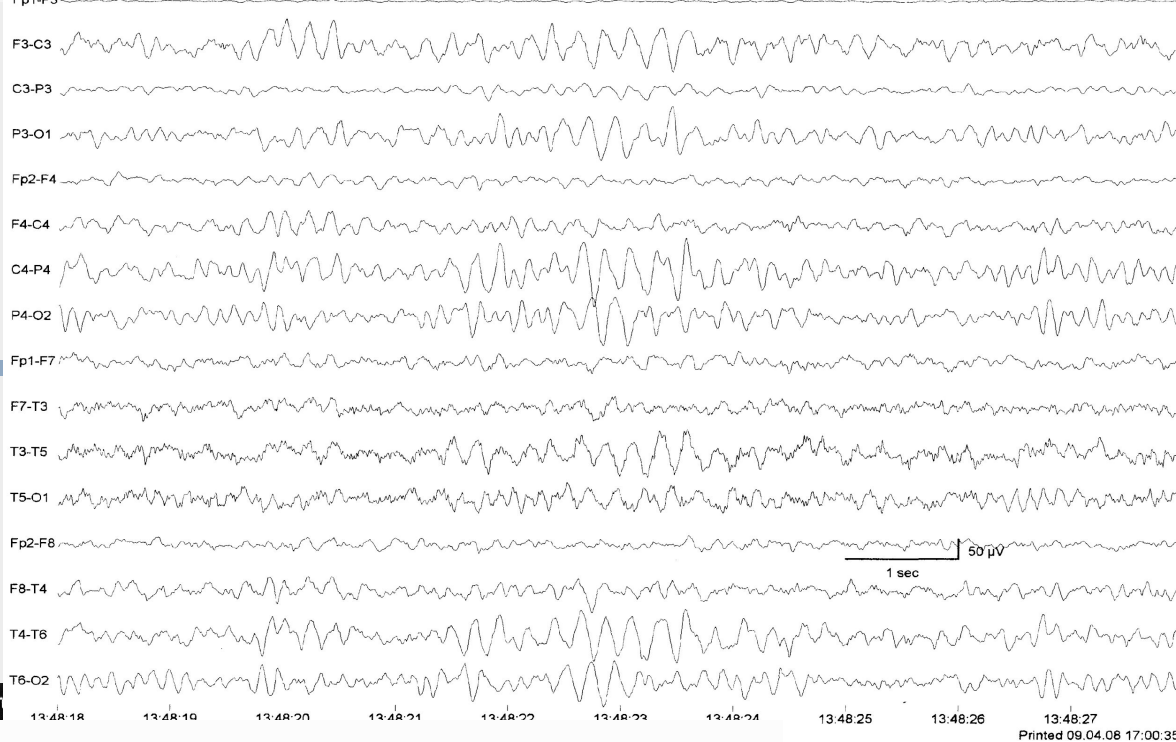
R
8
8

FSE/FLO6/FLO6D
TR:2800
TE:110/Ef
EC:1/1 7.81kHz



Пациент С., 7 лет

Симптоматическая височная эпилепсия с вторично генерализованными припадками



ТПА 170%

ТИ 184%

ОФЭТ 14%

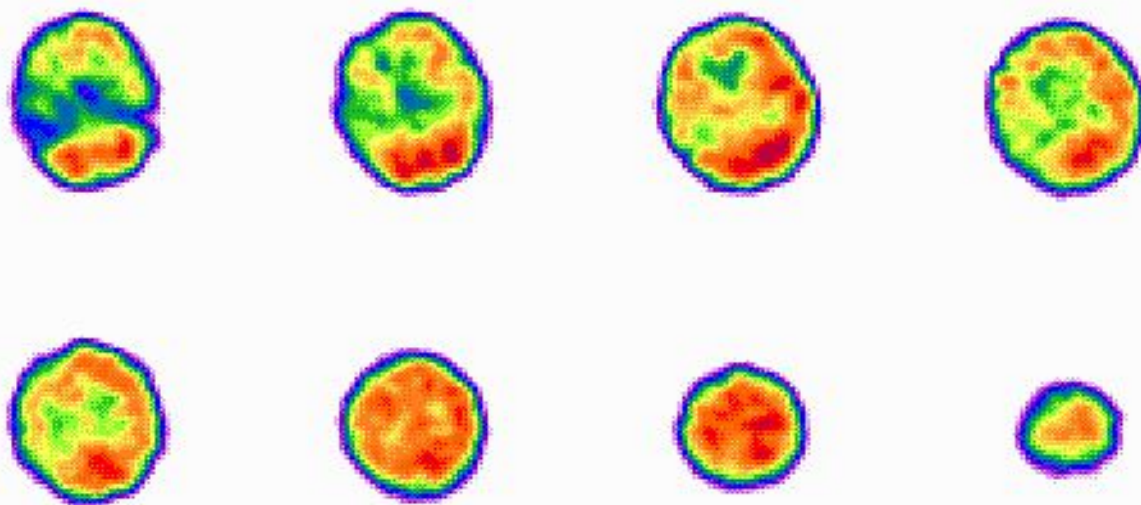
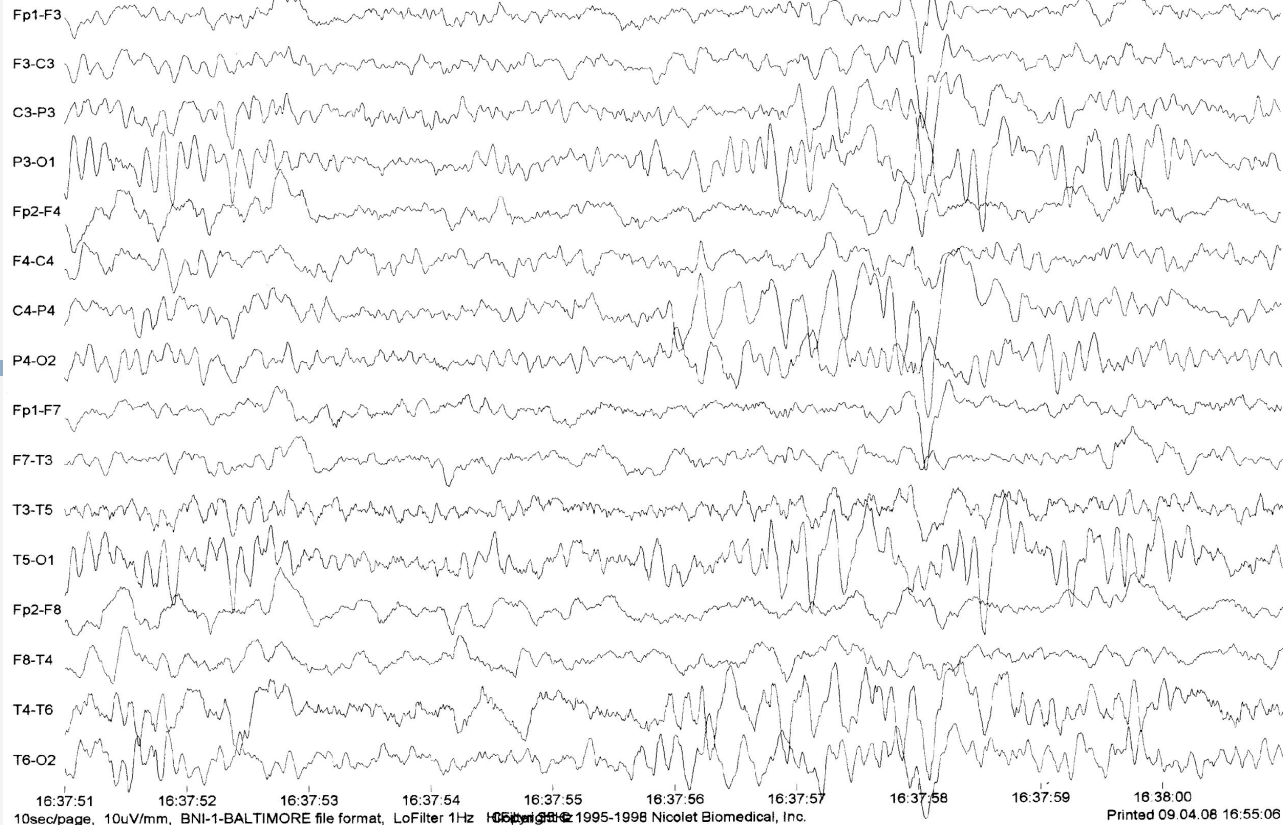
Пациент 3., 9 лет

Криптогенная фокальная эпилепсия

ТПА 121%

ТИ 168%

ОФЭТ 12%



МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЙ ГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ КФ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

комплексная патогенетическая терапия

- **Противоэпилептическая**
- **Нейропротекторная**
- **Нейротрофическая**
- **Нейрометаболическая**
- **Антиоксидантная**
- **Иммуномодулирующая**

Отличительные свойства Пантогама

- Естественный метаболит ГАМК в нервной ткани
- В отличие от ГАМК (присутствие в его молекуле пантоильного радикала), хорошо проникает ч/з ГЭБ, воздействуя на функциональную активность ЦНС
- Длительно присутствует в мозговой ткани (в хвостатом ядре, коре мозга и мозжечке)
- В организме, практически, не метаболизируется
- Оказывает прямое влияние на ГАМК-рецепторно-канальный комплекс, активирует образование ацетилхолина
- Улучшает метаболизм ГАМК
- Оказывает нейрометаболическое, нейротрофическое, нейропротекторное действия
- Сочетаются мягкий психостимулирующий, умеренный седативный, противосудорожный эффекты
- Сочетается в комбинации с другими препаратами

Фармакотерапия

Для коррекции выявленных нарушений к базовой противосудорожной терапии (депакин) был дополнительно назначен

Пантогам

в дозе 30 мг/кг в сутки

в дневное время суток, в 2 приёма
2 месяца

Повторное обследование проводилось с интервалом 3-4 мес.

**Динамика ведущих жалоб у детей с
роландической эпилепсией после курса
Пантогама
(% пациентов)**

Жалобы	До лечения	После
Головная боль	38	14,3
Повышенная утомляемость	66,7	23,8
Нарушение сна	19	14,3
Двигательная расторженность	57,1	23,3
Снижение внимания, памяти	71,4	42,9

«Эпилептические припадки – это лишь надводная часть айсберга», а нарушения высших психических функций, поведения составляют «его подводную часть» не столько по объёму проблемы, сколько по степени её малоизученности

(Жан Айкарди, 1998)

Выводы

- Применение новых диагностических методов при эпилепсии у детей углубляет понимание механизмов нарушений, вызываемых хроническим патологическим процессом
- объективизирует возможные нейрофизиологические, метаболические, нейрохимические и иммунологические изменения
- диктует необходимость комплексного патогенетического лечения
- повышает эффективность контроля терапии