

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**

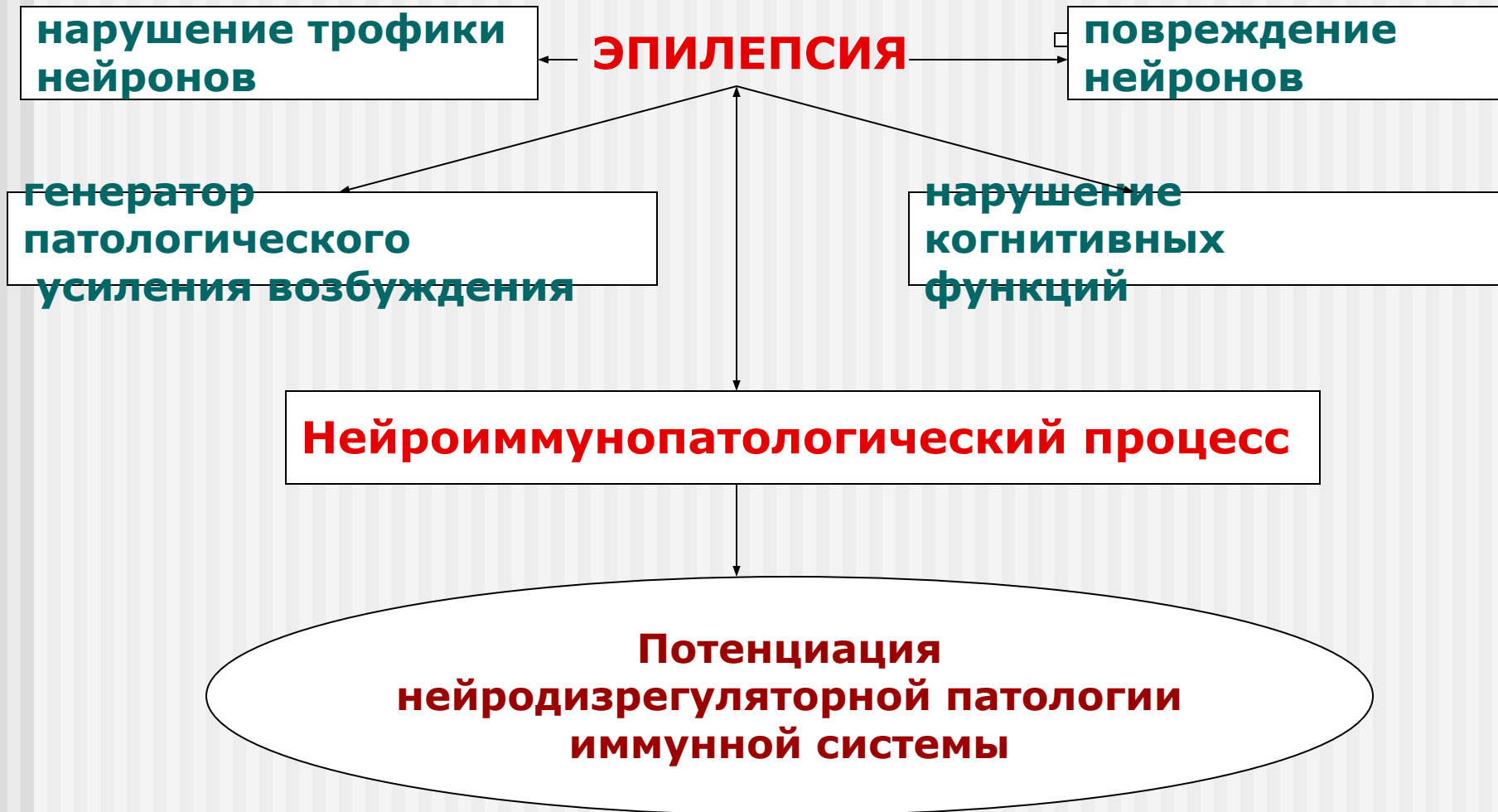
Морфо-функциональные механизмы нарушения познавательных функций и поведения

(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

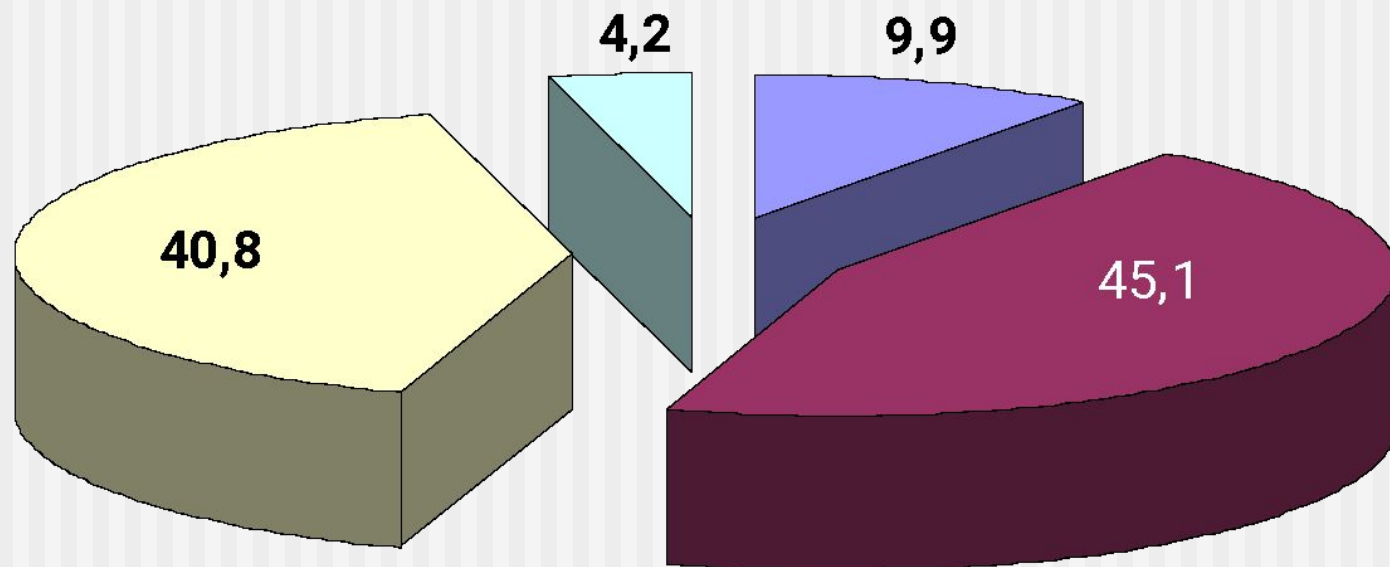
Комплексное изучение факторов нарушения познавательных процессов при эпилепсии:

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

Пациенты, включенные в исследование (n=71)

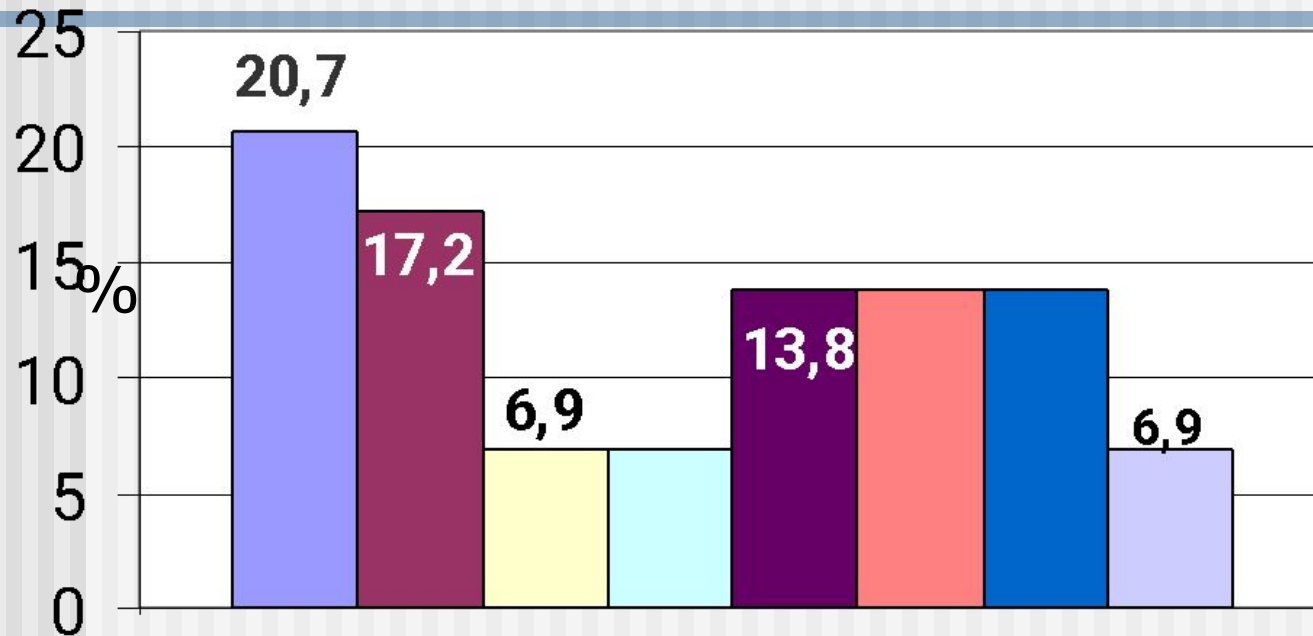
средний возраст 8,3 +/- 4,4 года

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

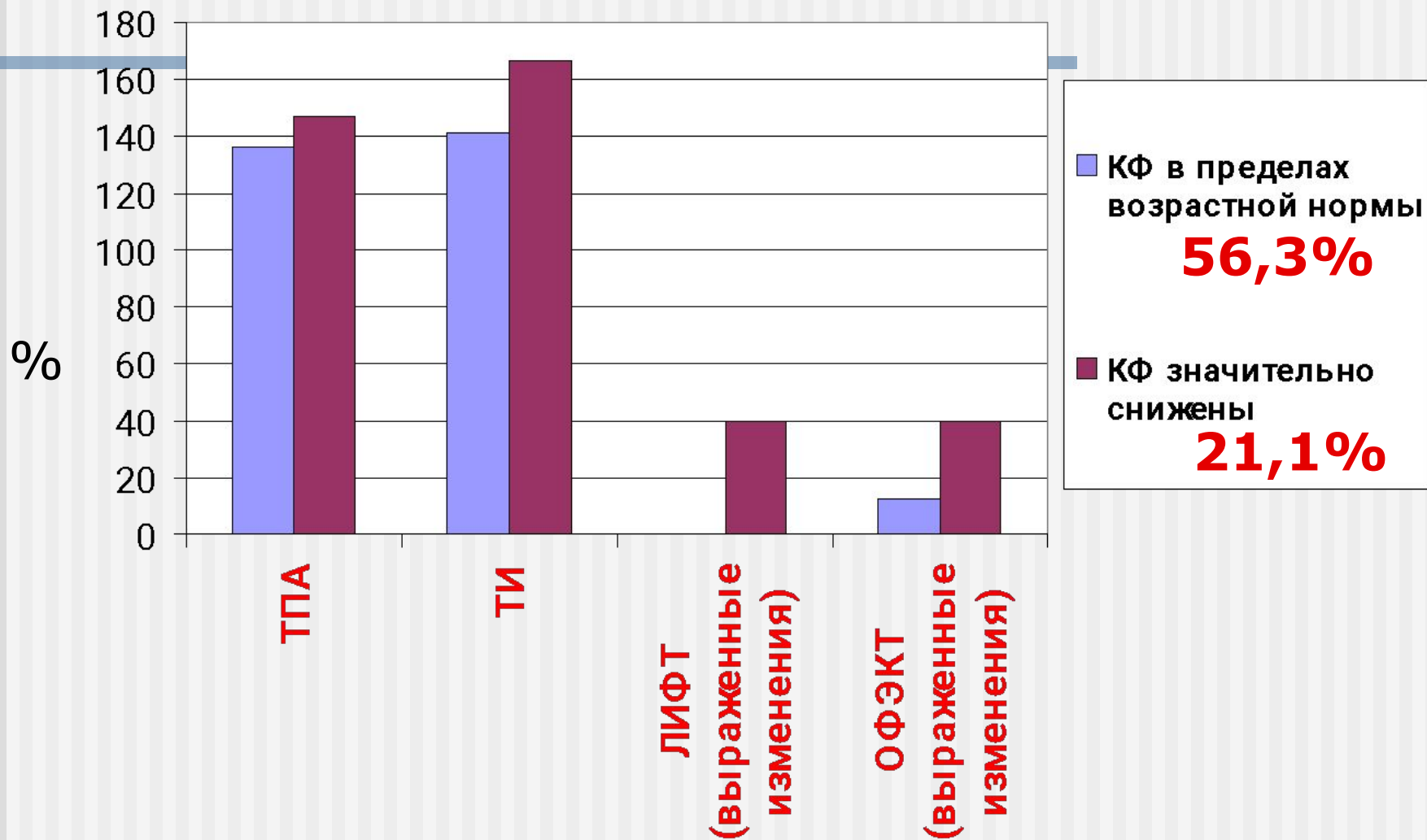
Количество пациентов
(%)

| | | |
|-----|--|------------------|
| ↑ ↓ | 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 (15,5) |
| ↑ ↓ | CD19+ - зрелые В-лимфоциты (19,7) | 14 |
| ↑ | CD16+56+ - натуральные киллеры (11,3) | 8 |

Зависимость исследуемых показателей от тяжести эпилепсии



Зависимость исследуемых показателей от уровня когнитивного дефицита при эпилепсии



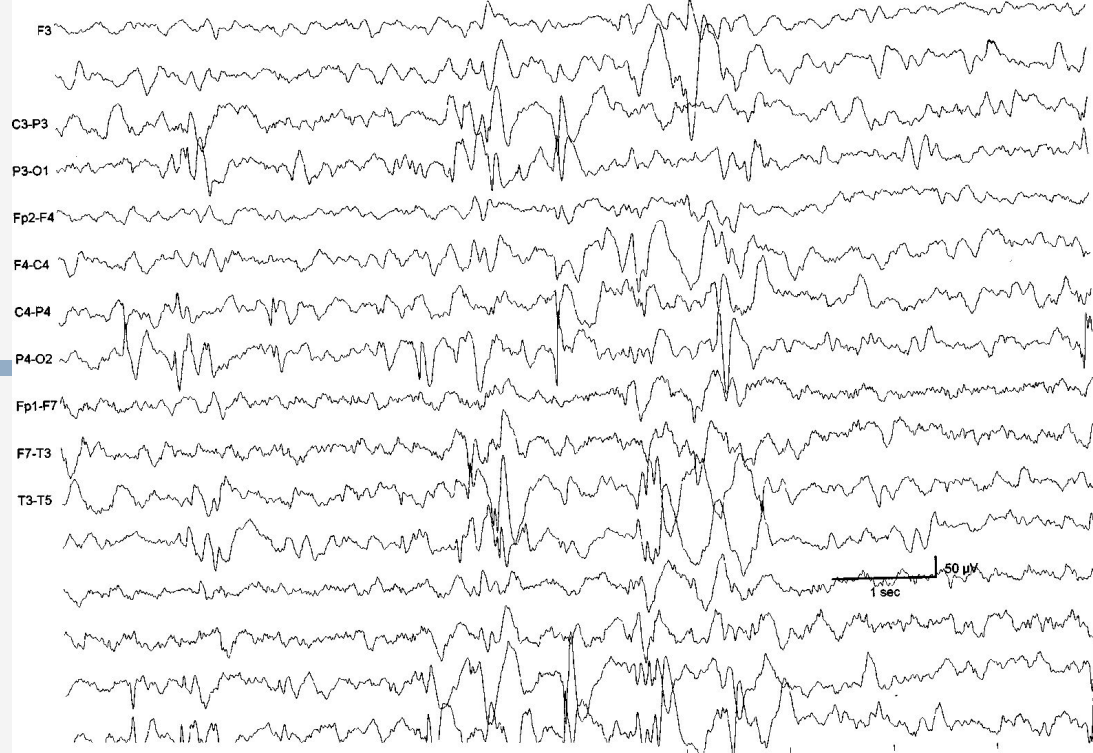
**Пациент Г.,
2 г.**

Туберозный склероз

ТПА 245 %

ТИ 168 %

ОФЭТ 18 %



Ex: 8153
Se: 102
In: 8
OA: S19_0

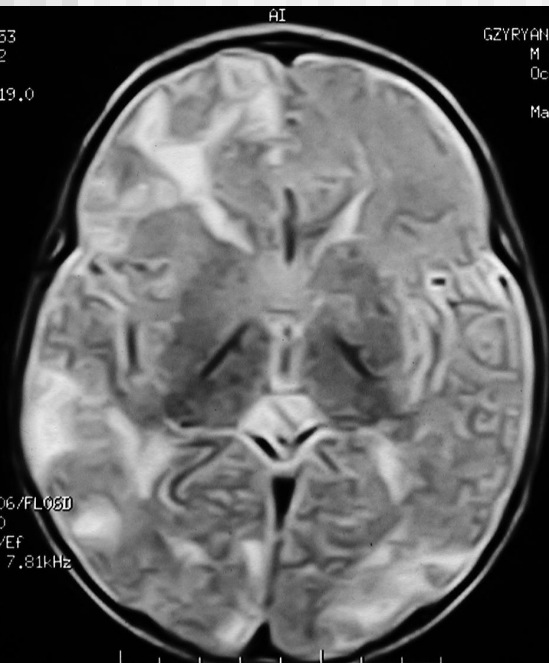
AI

GZYRYAN TIGRAN
M 14 M 13
Oct 30 03
Mag = 1.4

ET:8

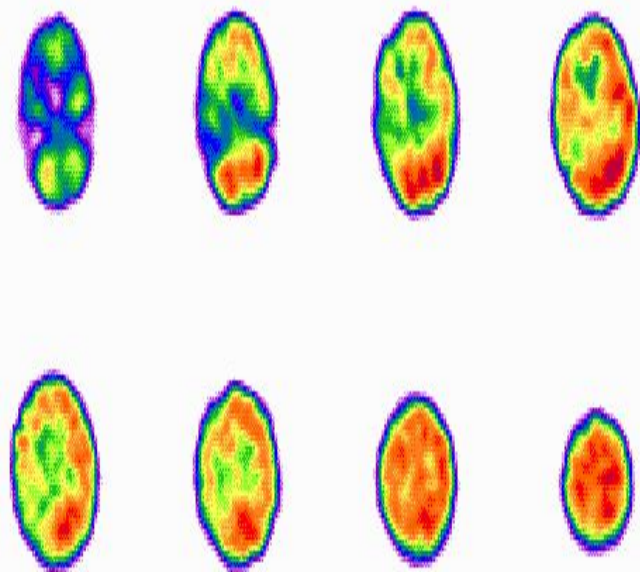
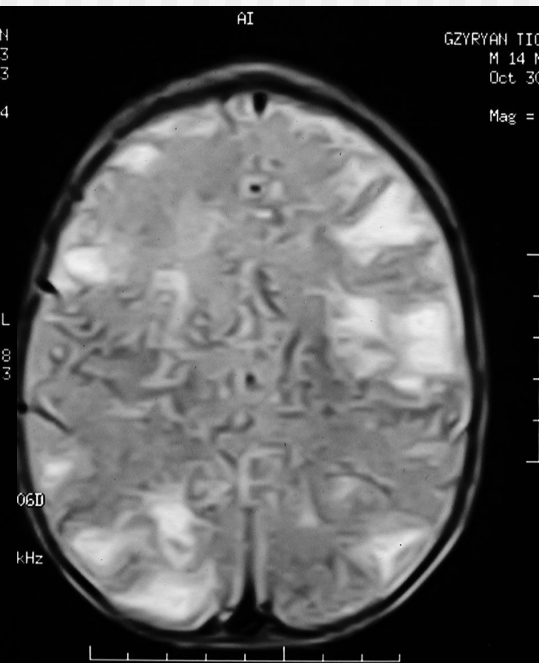
R
8
8

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



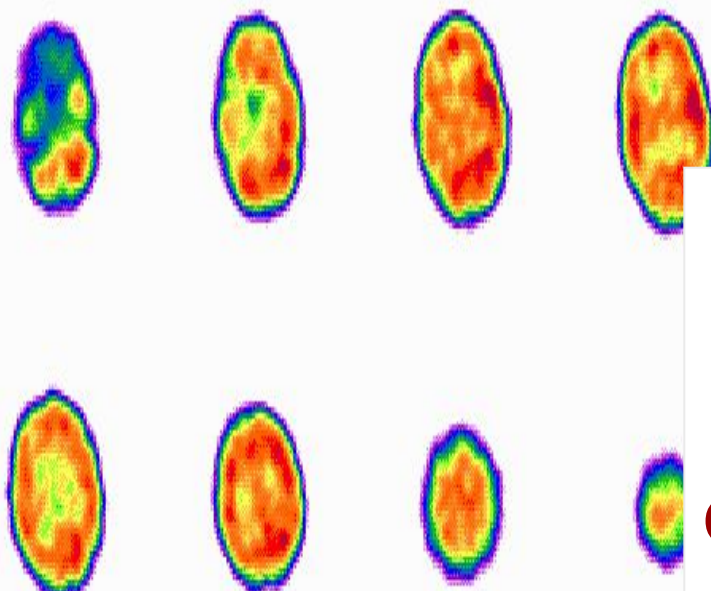
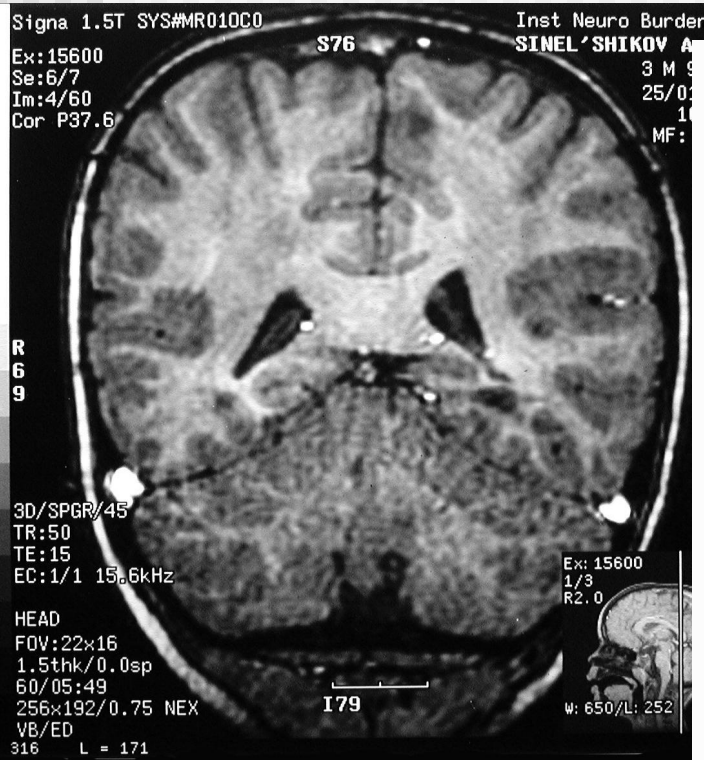
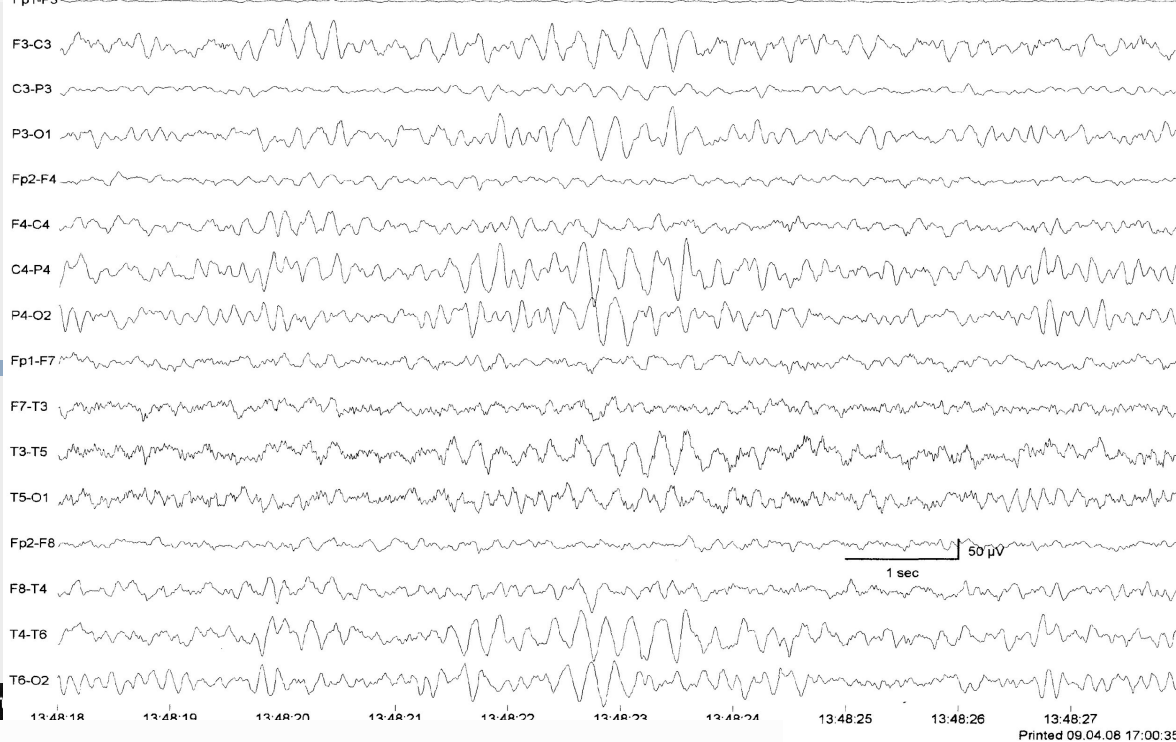
AI

GZYRYAN TIGRAN
M 14 M
Oct 30
Mag =



Пациент С., 7 лет

Симптоматическая височная эпилепсия с вторично генерализованными припадками



ТПА 170%
ТИ 184%
ОФЭТ 14%

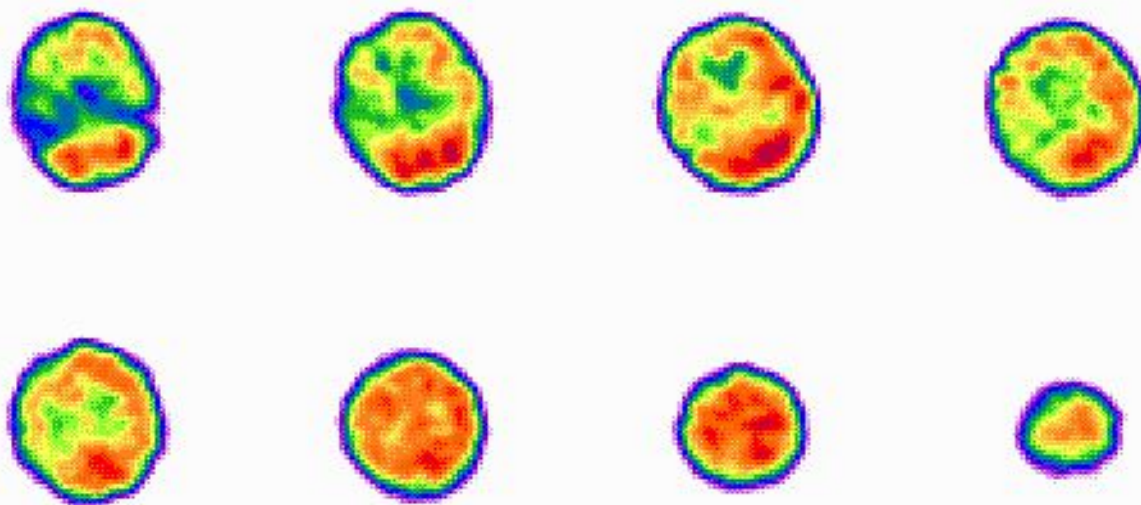
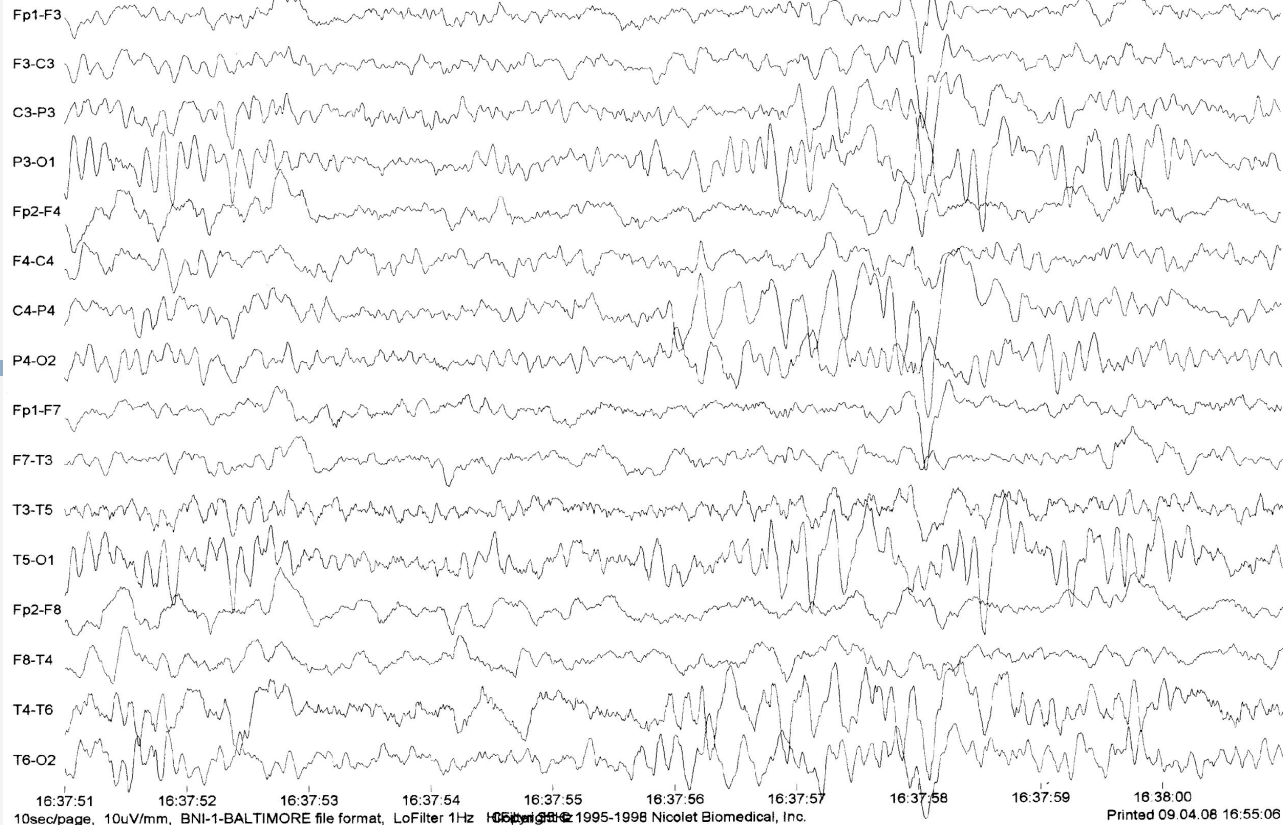
Пациент 3., 9 лет

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**