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)?

(T.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 антиэпилепических 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 MetabolGLURs

$[CA^{2+}]$ ↑

активация ферментов

активация NOs ↑ ON

ЛИПОЛИЗ МЕМБРАН НЕНАСЫЩЕННЫХ ЖК ↑ (АРАХИДОНОВАЯ)

СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ КИСЛОРОДА И ОКИСИ АЗОТА

ПОВРЕЖДЕНИЕ МЕМБРАН ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР

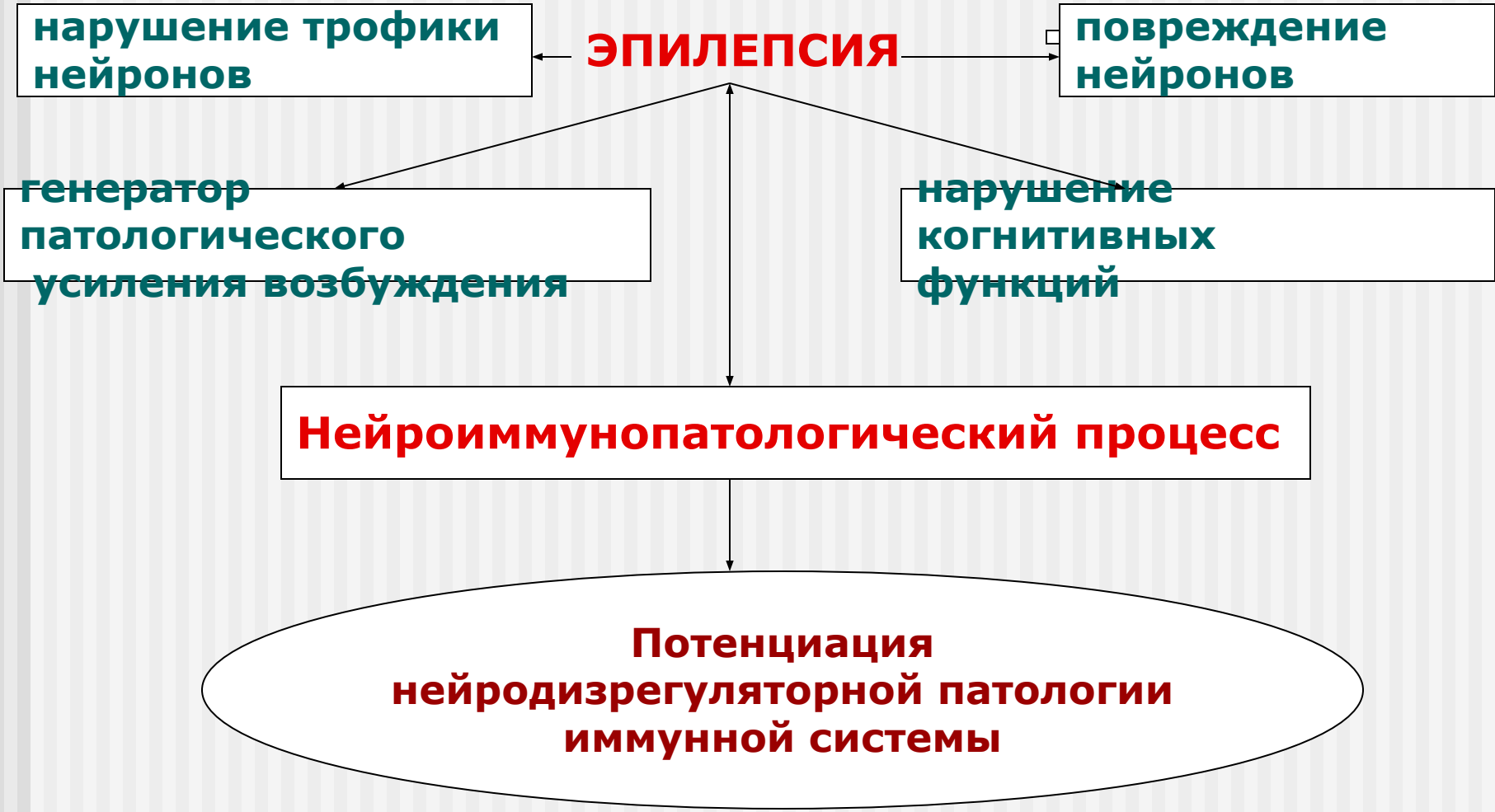
Морфо-функциональные механизмы нарушения познавательных функций и поведения

(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

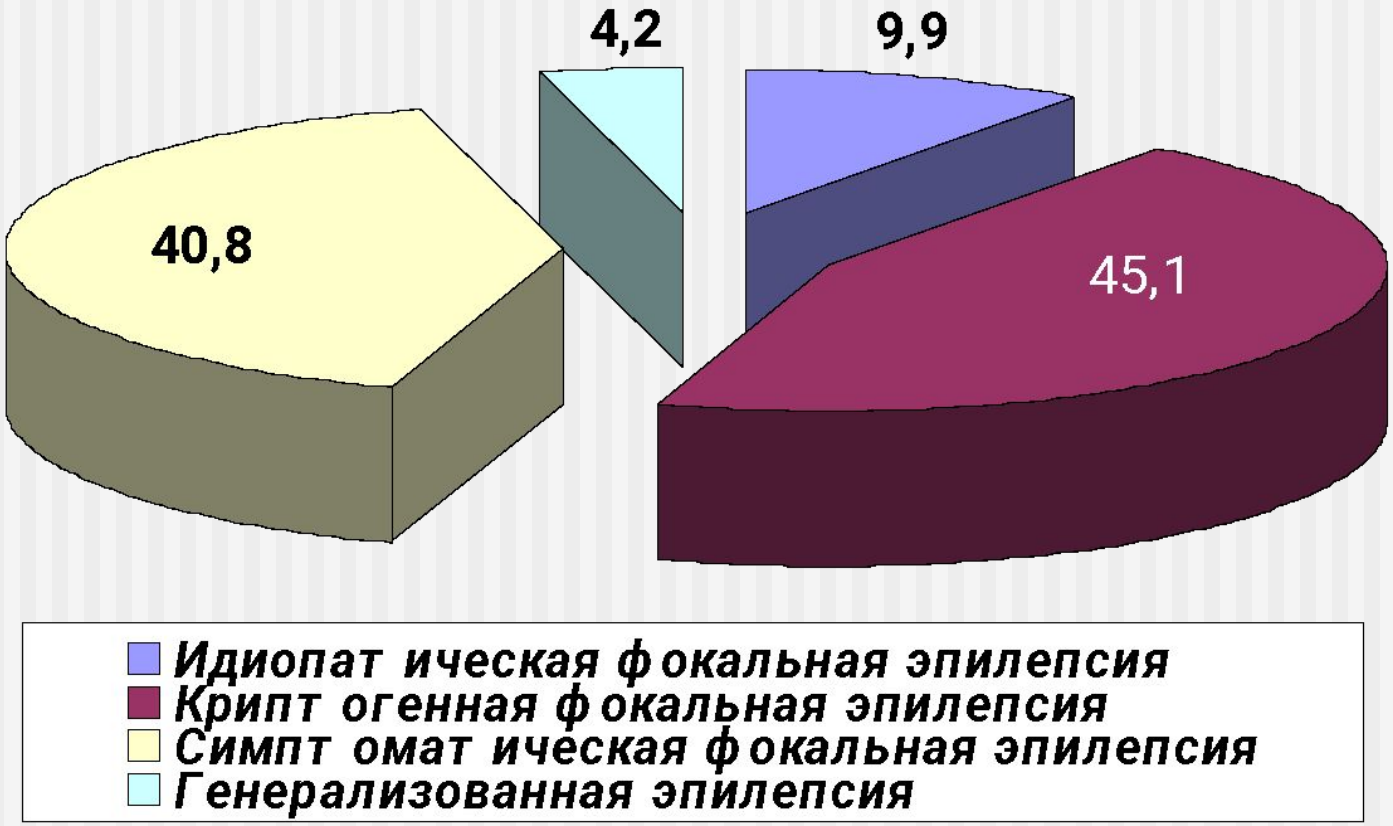
Комплексное изучение факторов нарушения познавательных процессов при эпилепсии:

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

Пациенты, включенные в исследование (n=71)

средний возраст 8,3 +/- 4,4 года

Распределение по формам эпилепсии (%)



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

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 – 99 mTc^{M} + «Ceretec»). 99 mTc^{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 кDa, 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.

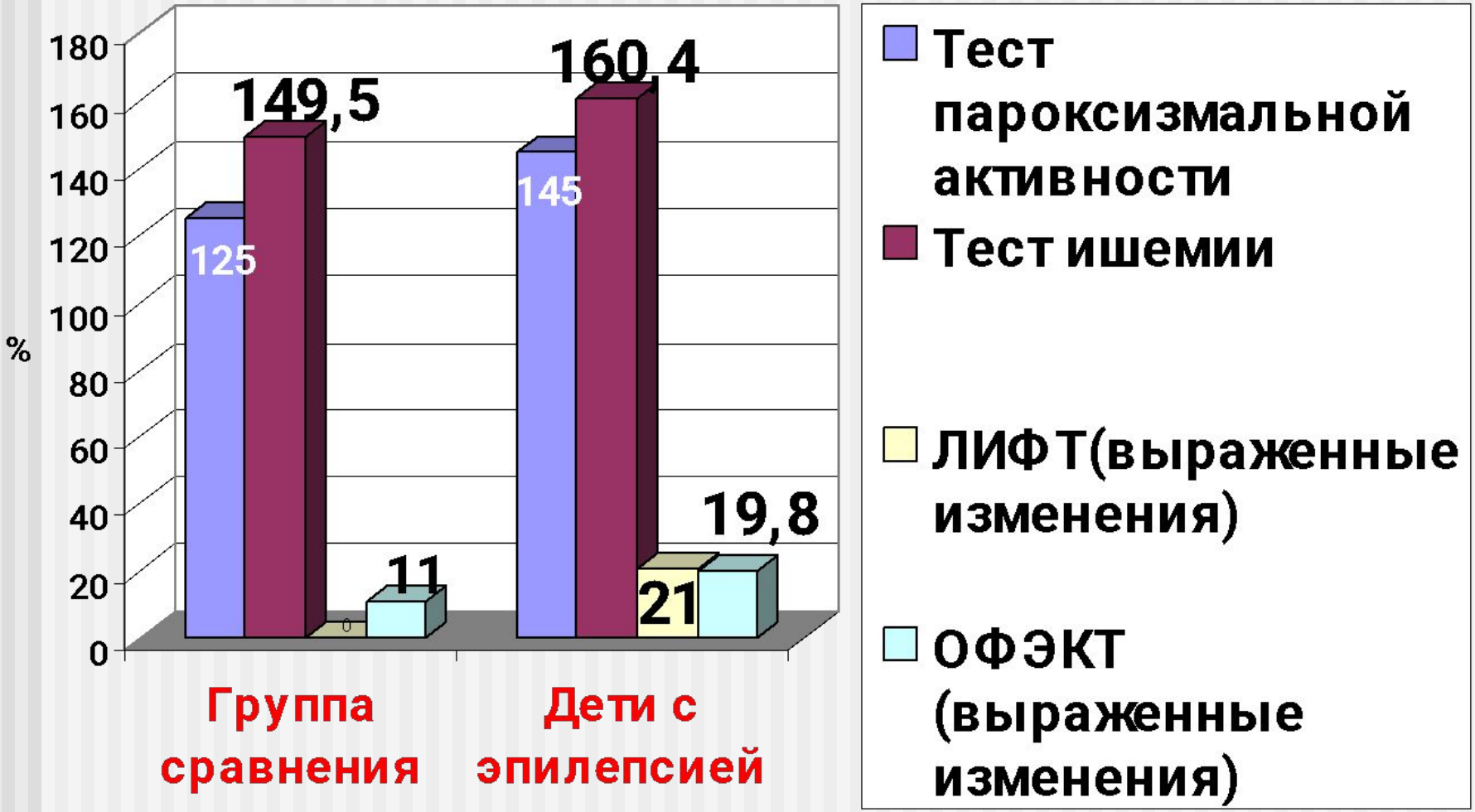
Автоматизированная проточная иммуноцитофлоуметрия с применением панели моноклональных антител

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 Rc IL-2
15) CD122+ -высокоафинная субъединица Rc IL-2

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИЗУЧЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА

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

Изучаемые показатели у детей с эпилепсией и в группе сравнения



ИЗМЕНЕНИЯ ЛИМФОИДНОГО ИММУНОФЕНОТИПА ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

Количество пациентов (%)

↑↓CD3+ - зрелые Т-лимфоциты 9 (12,7)

↑↓CD4+ - Т-хелперы/индукторы 8 (11,3)

↑ CD8+ - Т-супрессоры/цитотоксические клетки 9 (12,7)

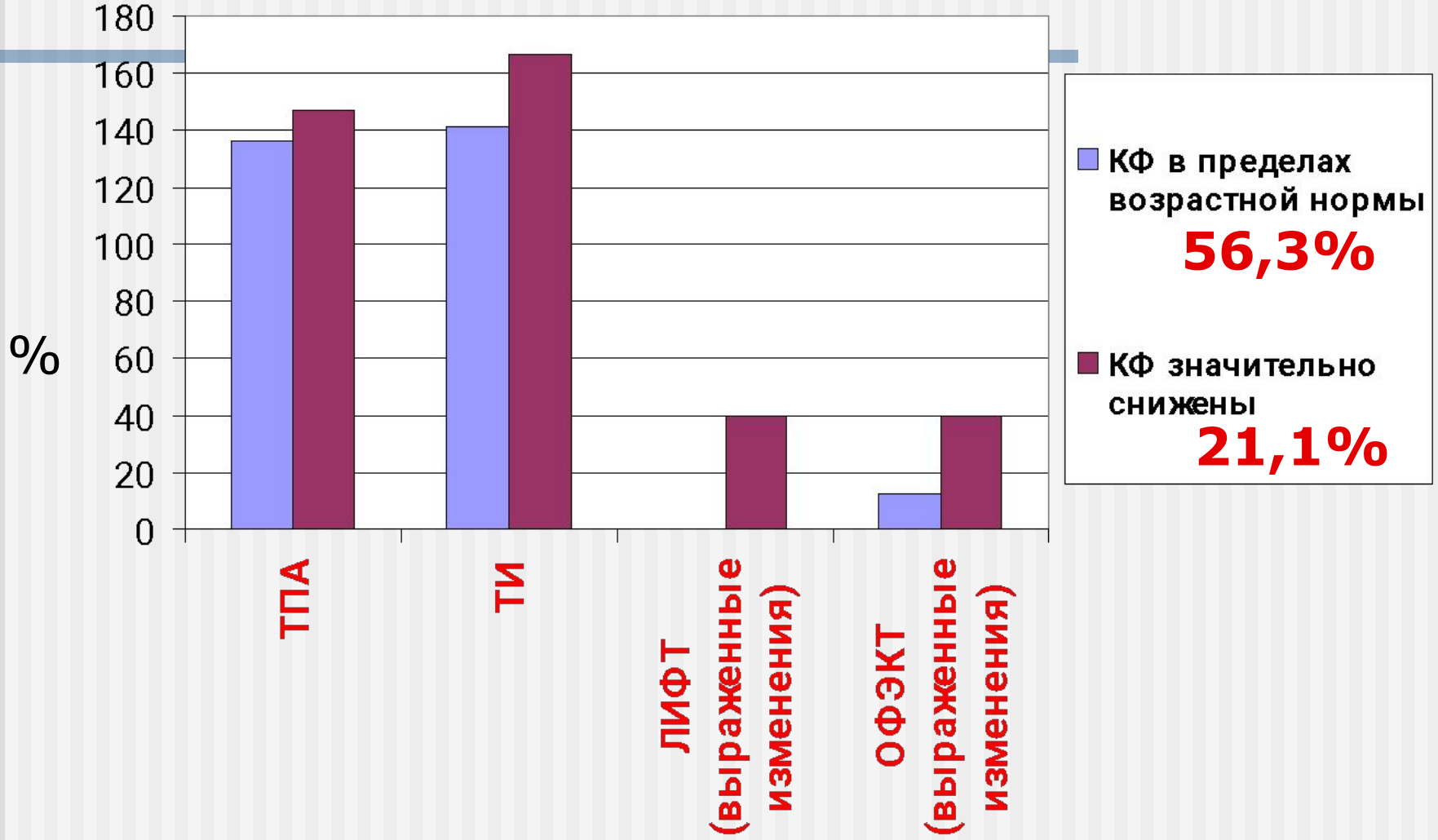
↑↓CD4/CD8 – соотношение хелперы/супрессоры 11 (15,5)

↑↓CD19+ - зрелые В-лимфоциты 14 (19,7)

↑ CD16+56+ - натуральные киллеры 8 (11,3)

Зависимость исследуемых показателей от тяжести эпилепсии

Зависимость исследуемых показателей от уровня когнитивного дефицита при эпилепсии

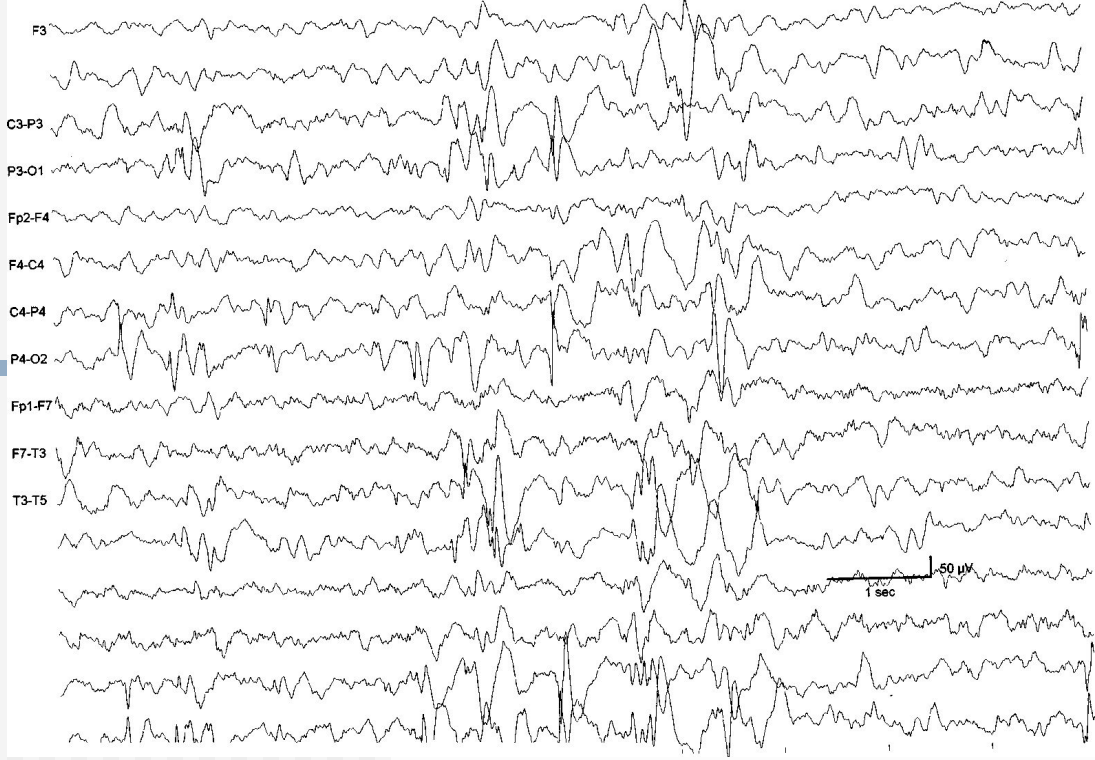


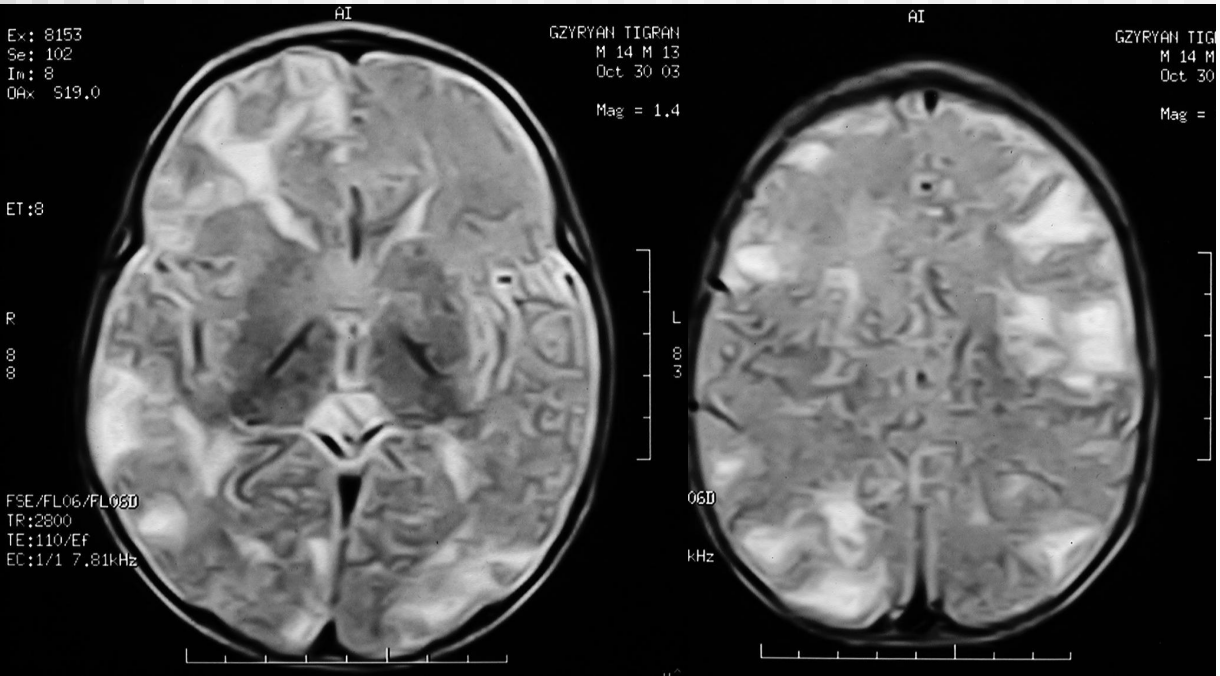
Пациент Г., 2 г.
Туберозный склероз

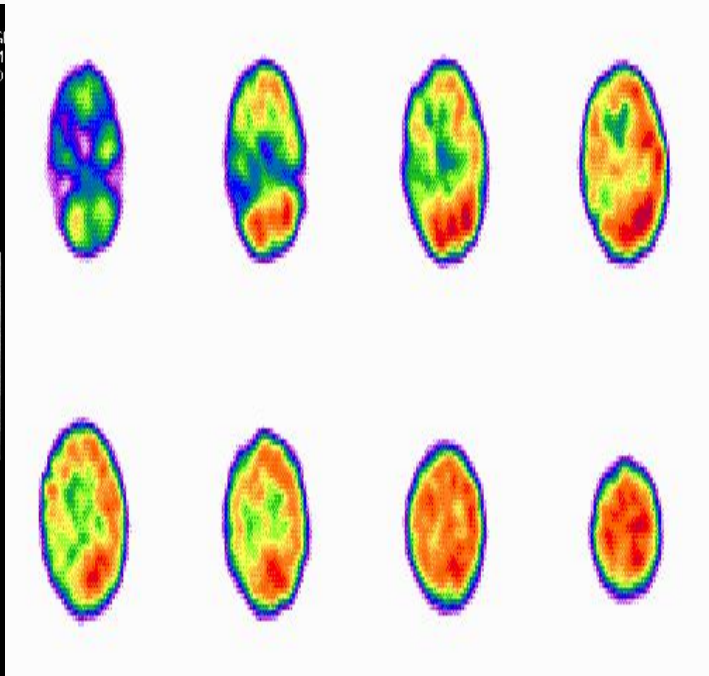
ТПА 245 %

ТИ 168 %

ОФЭТ 18 %

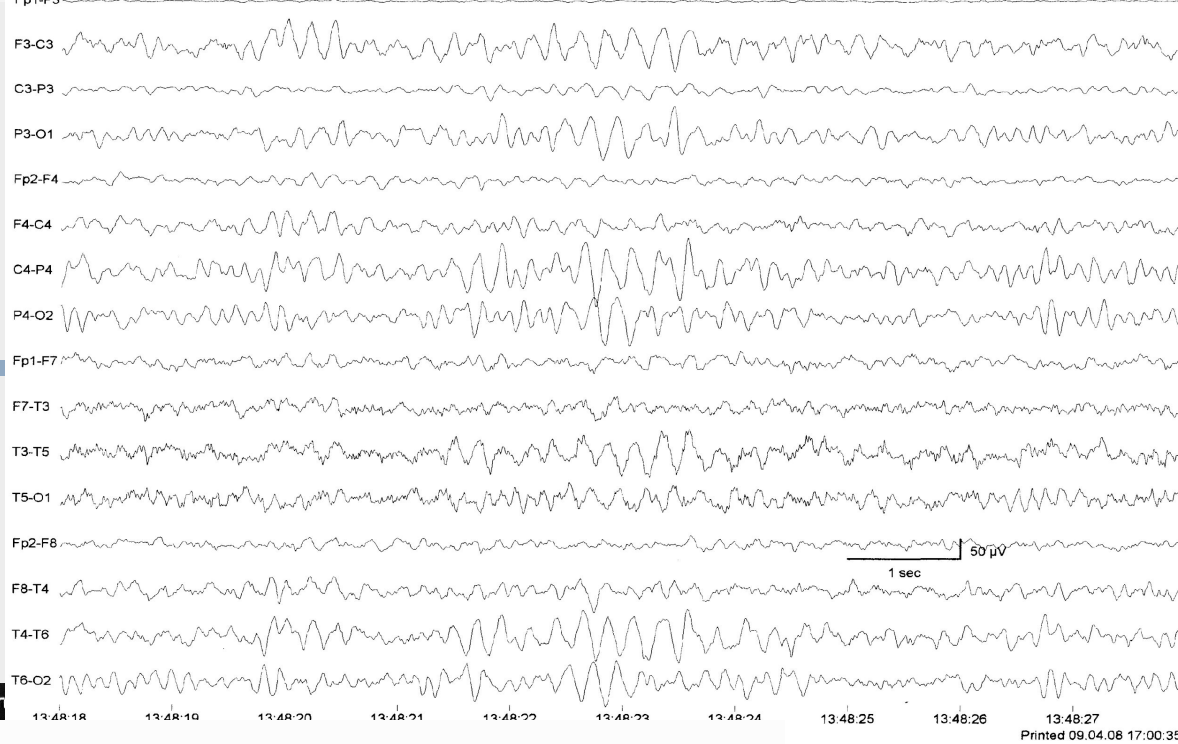


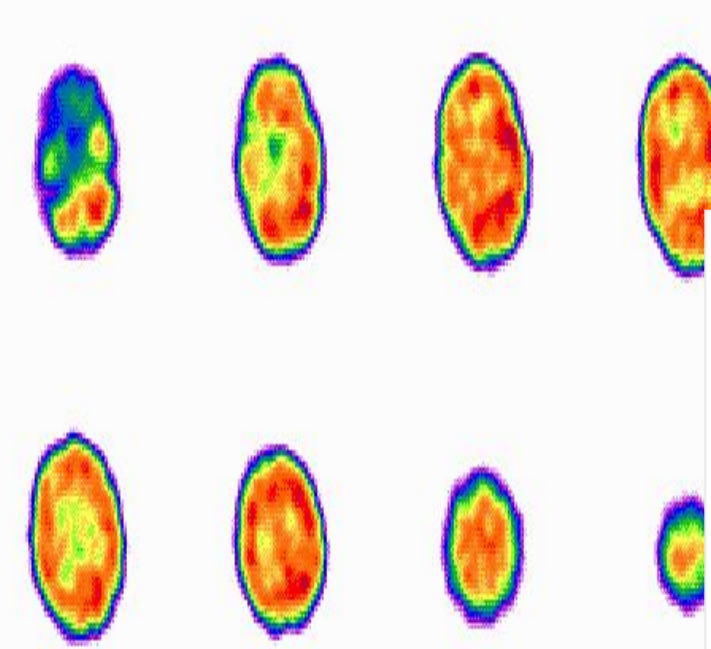




Пациент С., 7 лет

Симтоматическая височная эпилепсия с вторично генерализованными припадками





ТПА	170%
ТИ	184%
ОФЭТ	14%

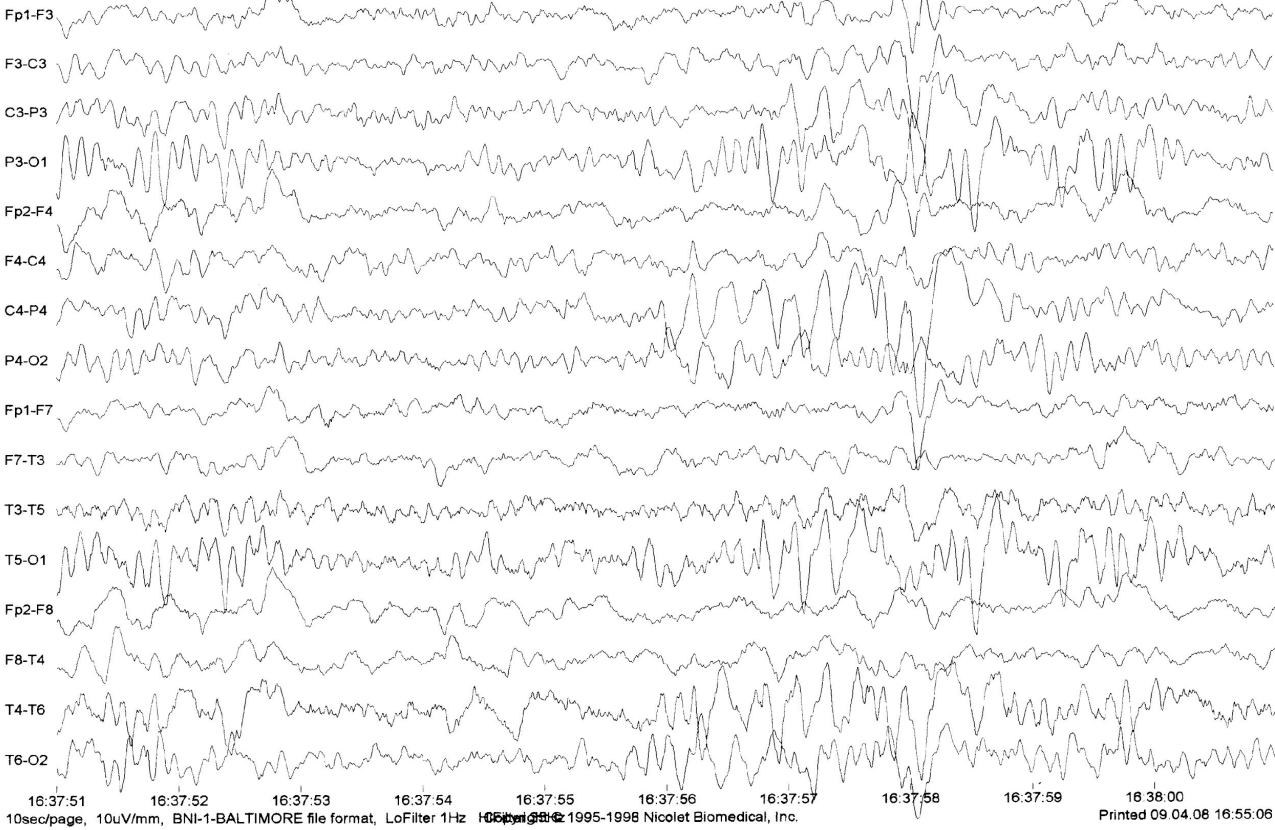
Пациент З., 9 лет

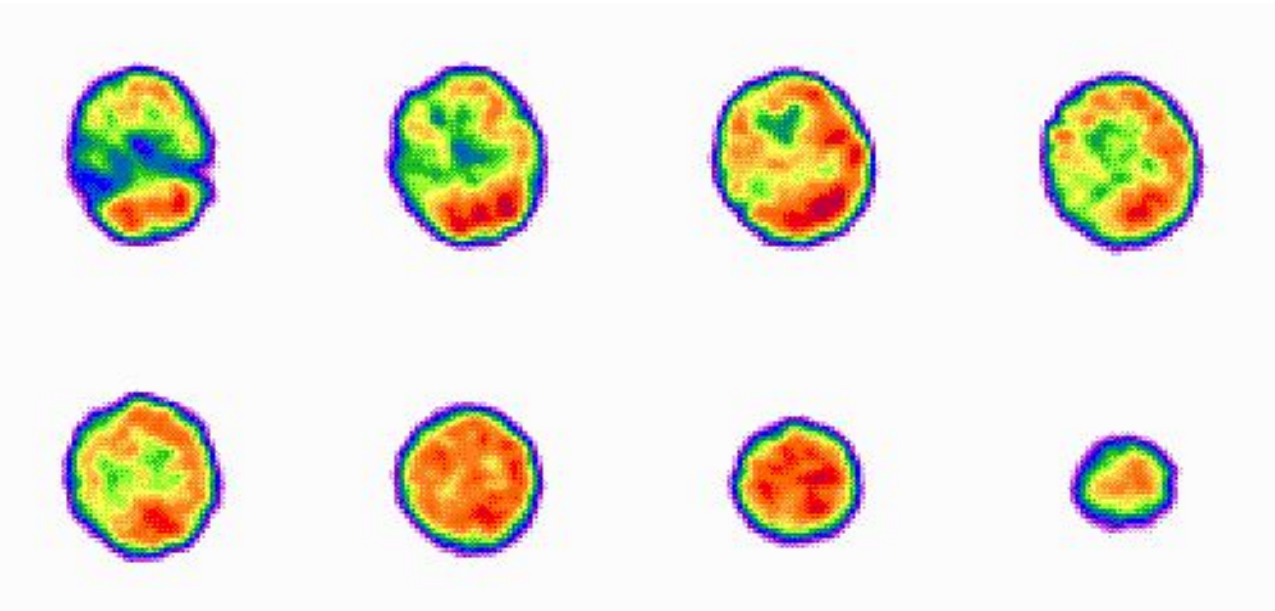
Криптогенная фокальная эпилепсия

ТПА 121%

ТИ 168%

ОФЭТ 12%





МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЙ ГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ КФ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

комплексная патогенетическая терапия

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

Отличительные свойства Пантогама

- Естественый 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 расторможенность	57,1	23,3
Снижение внимания, памяти	71,4	42,9

«Эпилептические припадки – эта 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 нейрофизиологичексие, метаболические, нейрохимические и иммунологические изменения
- диктует необходимость комплексного патогенетического лечения
- повышает эффективность контроля терапии