

Каримов С.С.,
Гаффаров И.А.,
Мухтарова Н. Т.,
Джурабекова А. Т.

РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ БЕЛКОВ В РАЗВИТИИ ЭПИЛЕПСИИ

СамМИ (кафедра неврология)

Актуальность работы. Эпилепсия - одна из наиболее сложных и недостаточно решенных проблем современной неврологии и психиатрии. Это обусловлено неуклонным ростом заболеваемости и смертности, трудностями своевременной диагностики и недостаточностью эффективного лечения. В связи с ростом заболеваемости среди наиболее трудоспособной части населения эта проблема приобретает социальное значение. Сложность этой проблемы обусловлена существованием различных, порой противоположных точек зрения на подходы к диагностике и лечению больных с эпилепсией. За последние десятилетия, вследствие углубленного изучения факторов, повреждающих головной мозг, существенно изменились взгляды патолофизиологов и клиницистов на степень повреждения нейронов и нейрональных структур головного мозга. Данные компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) показывающие локальность поражения, не способны отразить степень и глубину поражения структур головного мозга. Диагностическая задача усложняется многообразием клинических форм заболевания, обусловленной не только поражением различных отделов головного мозга, но и своеобразной реакцией клеточных структур, где наблюдаются нарушения обмена нейроспецифических белков (НСБ). В последние годы перспективным направлением в нейроиммунологии стало исследование нейроспецифических белков, в частности нейронспецифической енолазы (НСЕ) в целях диагностики различных нейродеструктивных заболеваний ЦНС, в том числе и эпилепсии.

Материал и методы. Клиническим материалом послужили данные 66 больных, страдающих эпилепсией (основная группа) и 10 практически здоровых лиц, не страдающих эпилепсией и не имеющих в анамнезе эпилептические припадки(контрольная группа).

Возраст больных варьировал от 19 до 70 лет. Среди них мужчин 54,6%, 45,3% женщин. Среди обследованных больных с генерализованной эпилепсией (grandma!) было 46,5% больных. 60% мужчин, 40% женщин. Средний возраст больных составил 31,5 лет. Нами также наблюдались больные с малыми приступами (petitmal), которые составили - 58,3% мужчин и 41,7% женщин соответственно. Больные с парциальными (фокальными, очаговыми) приступами: среди них мужчин - 56,5%, женщин - 43,5%. Средний возраст больных составил \pm 29,6 лет. Больные со сложными парциальными приступами (височной формой эпилепсии) составили - 18,6% пациентов, из них 56,2% мужчин и 43,8% женщин: С джексоновской эпилепсией составили 20,9% из них 55,5% мужчин, и 44,5% женщин.

По этиологическим факторам больные распределялись следующим образом: больные с посттравматической эпилепсией, сосудистой эпилепсией, генуинной (наследственная) эпилепсией и идиопатической (неизвестной этиологии) эпилепсией.

Проведен анализ 51,1% случаев симптоматической эпилепсии, из которых с посттравматической эпилепсией составили 30,23% больных, сосудистой эпилепсией - 20,93% больных, 22.09% - генуинной эпилепсией, идиопатической эпилепсией - 26,74% больных.

У всех больных проводили комплексное клинко-лабораторное обследование, включая неврологическое, офтальмологическое, электроэнцефалографическое, эхоэнцефалоскопическое, компьютерно-томографическое, магнитно-резонансное исследования, а также биохимическое исследование крови на выявление ИСЕ.

Результаты исследования. В неврологическом статусе у пациентов 1 группы отмечались недостаточность 7 и 12 пар ЧМН. пирамидная симптоматика в виде одностороннего повышения сухожильных рефлексов преимущественно нижних конечностей, появления патологических знаков и дискоординаторных нарушений. Кроме того, были выявлены особенно у этой категории больных нарушения памяти, внимания и изменения в психоэмоциональной сфере.

При электроэнцефалографическом (ЭЭГ) исследовании больных 1 группы были обнаружены нарушения функционального состояния головного мозга различной степени выраженности. ЭЭГ исследование у больных 1 группы выявило острые волны или пик - волновые комплексы, преимущественно теменно-височной локализации, замедление альфа - ритма, диффузные тета - волны, превышающие определенный критериальный уровень, разряды билатерально - синхронных высокоамплитудных тета-волн.

МРТ головного мозга больных с посттравматической эпилепсией характеризовались наличием множественных кист, участков кальцинации, церебральная атрофия с расширением желудочковой системы и корковых борозд (89,9%).

Исследование сНСЕ у больных в I группе коррелировала с частотой приступов и возрастом больных.

Повышение НСЕ в сыворотке крови больных I группы отмечено по подгруппам: в 1 подгруппе обнаружено значительное увеличение уровня сНСЕ после припадков у 83,3% больных. Содержание сНСЕ в 1 подгруппе составило 24.9 ± 3.2 нг/мл ($P=2.4 \cdot 10^{-4}$). Во 2 подгруппе повышена сНСЕ было обнаружено у 66,6% больных, со средним значение концентрации 19.1 ± 2.3 нг/мл ($P=1.0 \cdot 10^{-11}$). В 3 подгруппе количество больных, у которых отмечалось повышение сНСЕ, составило 54,5% больных (концентрация сНСЕ в этой подгруппе 16.8 ± 2.0 нг/мл ($P=8.5 \cdot 10^{-5}$)).

Колебание уровня сНСЕ у больных в группе было в пределах от 9.8 до 36,4 нг/мл в зависимости от частоты приступов. Чаще повышенный уровень сНСЕ наблюдался у пациентов 1 подгруппы, у которых частота приступов самая высокая. В качестве примера приводим следующее наблюдение

Больная Г., 33 года поступила с жалобами на приступы судорог с потерей сознания, сильные головные боли, головокружение, тошноту, снижение памяти, внимания, плохой сон, общую слабость.

Считает себя больной в течение 10 лет. Связывает свое заболевание с ЗЧМТ (автоавария), после чего отмечались приступы судорог. Неоднократно принимала стационарное лечение, с диагнозом «посттравматическая эпилепсия». За 10 дней перед поступлением в клинику больная отметила ухудшение состояния в виде учащения приступов судорог и сильных головных болей. Частота приступов со слов больной до 7-8 раз в месяц.

При поступлении общее состояние относительно удовлетворительное. Кожа и видимые слизистые обычной окраски. Со стороны внутренних органов без патологии.

В неврологическом статусе: Центральный парез 7 и 12 пар ЧМН, асимметрия сухожильных рефлексов, с повышением в нижних конечностях. Патологические рефлексы Маринеску - Радовичи, Якобсона - Ласко.

Общий анализ крови: гемоглобин - 116 г/л, эритроциты - $3,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты - $5,2 \times 10^9$ /л, СОЭ - 3 мм/ч

ЭхоЭГ: Признаки внутричерепной гипертензии. Ширина 3 желудочка 6,5 мм. Смещения срединных структур нет.

ЭЭГ: Общемозговые изменения с дисфункцией срединных структур, острые пик - волны в лобно-теменно-височных отведениях.

МРТ: Признаки субатрофии коры больших полушарий, наличие очагов кальцинации. Внутричерепная гипертензия.

Клинический диагноз: Посттравматическая эпилепсия с внутричерепным гипертензионным

синдромом, частыми эпилептическими приступами.

У больной взято 5 мл крови для клинического исследования сНСЕ. Анализ исследования показал повышение уровня сНСЕ и составил 22.5 нг/мл.

Таким образом, у женщины 33 лет с перенесенной травмой головного мозга, с частыми приступами судорог (7-8 раз в месяц) отмечается повышение уровня сНСЕ выше нормы (13 нг/мл), что свидетельствует о повреждении нейронов головного мозга.

Для выявления возрастной зависимости нейронального повреждения вызванного эпилептическими припадками нами был проведен сравнительный анализ содержания сНСЕ у пациентов I группы различных возрастных групп: 19-29 лет, 30-39 лет, 40-59 лет. Полученные результаты свидетельствуют об относительно более высоком содержании сНСЕ после припадков у молодых пациентов по отношению к более старшим и, следовательно, о более серьезных повреждениях мозга у пациентов молодого возраста. Содержание сНСЕ по группам составило 22.3 ± 2.4 нг/мл ($P=4.3 \cdot 10^{-17}$), 17.3 ± 2.0 нг/мл ($P=6.6 \cdot 10^{-5}$) и 15.9 ± 2.3 нг/мл ($P=8.3 \cdot 10^{-14}$) у пациентов 19-29, 30-39 и 40-59 лет соответственно

Таким образом, обнаруживается зависимость содержания сНСЕ от возраста пациентов. и полученные данные позволяют предположить наличие более серьезных повреждений мозга у пациентов сравнительно молодого возраста.

У больных II группы в неврологическом статусе отмечалась рассеянная органическая микросимптоматика с характерной асимметрией черепно-мозговой иннервации, выражающаяся ослаблением конвергенции и зрачковых реакции, асимметрии носогубных складок и девиацией языка. Также у больных II группы обнаружено нарушение статики и координации. асимметрия сухожильных рефлексов и расстройства чувствительности. Помимо вышеописанных симптомов обнаружена псевдо- бульбарная симптоматика.

На РЭГ у (77.7%) больных II группы отмечались снижение объемного кровенаполнения церебральных сосудов, повышения сосудистого тонуса и периферического сосудистого сопротивления, затруднения венозного оттока в бассейне средней мозговой артерии.

При ЭЭГ исследовании у больных II группы доминировала а-активность, представленная наличием а-волн, умеренно дезорганизованная активность, а также регистрировались низкоамплитудные медленно-волновые комплексы.

На МРТ головного мозга больных II группы отмечены признаки расширения боковых и III желудочков, признаки сосудистой энцефалопатии (73,8%), атрофии мозговой ткани с расширением субарахноидальных пространств (26,2%).

Был проведен сравнительный анализ содержания сНСЕ у больных II группы по подгруппам: повышенное содержание сНСЕ было обнаружено у 60% - больных 1 подгруппы, у 66,6% больных 2 подгруппы, 50% больных 3 подгруппы. Колебание уровня сНСЕ в данной группе

больных составлял от 9.7 до 34.5 нг/мл в зависимости от частоты приступов. Содержание сНСЕ во II группе составило 25.5 ± 6.2 нг/мл ($P=1.1 \cdot 10^{-3}$), 16.7 ± 2.0 нг/мл ($P=5.5 \cdot 10^{-5}$) и 14.7 ± 1.8 нг/мл ($P=8.5 \cdot 10^{-4}$) в 1, во 2 и в 3 подгруппах соответственно

В качестве примера приводим следующее наблюдение.

Больной Э., 1938 г., поступил с жалобами на периодические приступы судорог с потерей сознания, головные боли, снижения памяти, внимания, с рассеянность, плохой сон и общую слабость. Заболевание началось 3 года назад, своё заболевание ни с чем не связывает. Неоднократно принимал лечение по поводу своего заболевания с диагнозом «Симптоматическая эпилепсия на фоне хронической ишемии мозга. Дисциркуляторная энцефалопатия II стадии смешанного генеза на фоне ГБ и АС». В последнее время больной отмечает увеличение частоты приступов 8-9 раз в месяц.

При поступлении общее состояние относительно удовлетворительное. Больной активен, отвечает на вопросы по существу. Кожа и видимые слизистые обычной окраски. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено.

Анализ крови: гемоглобин - 158 г/л, эритроциты - $4,5 \times 10^{12}/л$, СОЭ - 3 мм/ч, лимфоциты - 25%. Коагулограмма: ПТИ - 105 %. фибриноген - 4,4.

Биохимия крови: АлТ - 0,29, АсТ - 0,49, билирубин общий - 9,72, прямой - отсутствует.

непрямой — 9,72. мочевины — 6,7,

креатинин — 135,2

ЭЭГ: На фоне выраженных обшемозговых изменений с дисфункцией срединных структур отмечаются очаги эпилептической активности.

РЭГ: При РЭГ каротидного бассейна (FM) кровотока снижен D<S, тонус по типу дистонии с тенденцией к повышению, застой венозного оттока.

МРТ: Признаки сосудистой энцефалопатии. Атрофия коры больших полушарий и субатрофия мозжечка. Признаки внутричерепной гипертензии.

В неврологическом статусе: Центральный 7 и 12 пары ЧМН слева. Асимметрия сухожильных рефлексов с повышением в правых конечностях D>S. В позе Ромберга пошатывается, координаторные пробы выполняет с атаксией.

Клинический диагноз: Симптоматическая эпилепсия сосудистого генеза на фоне хронической ишемии мозга.

У больного взято 5 мл крови для клинического исследования сНСЕ. Результаты нашего исследования показали повышение уровня сНСЕ, которая составила 21.5 нг/мл.

Данное наблюдение является наглядной иллюстрацией того, что у больного с эпилепсией сосудистой этиологии, с высокой частотой припадков (8-9 раз в месяц) отмечается повышение уровня сНСЕ. что также свидетельствует о нейрональном повреждении структур головного мозга.

Определение с НСЕ в зависимости от возраста больных II группы распределялось по следующим

возрастными критериями: 47-55 лет, 56-64 лет, 65-70 лет. Результаты исследований показали, что наибольшее повышение содержания сНСЕ отмечается у больных в возрасте 47-55 лет по сравнению с более старшими возрастными категориями. А именно, содержание сНСЕ составило 27.3 ± 4.7 нг/мл ($P=1.5 \cdot 10^{-2}$), 18.1 ± 2.1 нг/мл ($P=2.5 \cdot 10^{-5}$) и 12.6 ± 1.1 нг/мл ($P=1.0 \cdot 10^{-6}$) в возрастных категориях 47-55 лет, 56-64 лет, 65-70 лет соответственно

В контрольной группе повышение уровня сНСЕ зарегистрировано только в 1 случае (5%), содержание сНСЕ в этой группе составило 8.09 ± 0.1 нг/мл. Содержание сНСЕ в контрольной группе варьировало от 2.9 нг/мл до 13.6 нг/мл, в одном случае содержание сНСЕ оказалось выше нормы и составило 15.4 нг/мл. Среднее значение концентрации сНСЕ в контроле 8.09 ± 0.9 нг/мл.

На основании полученных данных можно заключить, что повышенный уровень сНСЕ отмечается у 65,3% больных с посттравматиче-

ской эпилепсией, что увеличенное содержание сНСЕ чаще встречалось у больных с относительно высокой частотой приступов, вызвавшей более серьезные повреждения головного мозга. У пациентов I группы обнаружена тенденция к снижению уровня сНСЕ у пациентов старших возрастных групп по отношению к более молодым при одинаковой частоте припадков, что свидетельствует о более серьезных повреждениях мозга у пациентов сравнительно молодого возраста. Причина этому в настоящий момент полностью не ясна. Возможно, в период между травматическим повреждением мозга и дебютом эпилептических припадков происходит патофизиологический процесс структурной реорганизации нейрональной сети, клетки мозга образуют новые синапсы и аксоны, что может, приводит к повышению возбудимости участков мозга, непосредственно не пострадавших от травмы, то есть к расширению очага гипервозбудимости, и, следовательно, к большим повреждениям нервной ткани вызванных эпилептическими припадками. Очевидно, что процесс нейропластичности наиболее интенсивен в молодом мозге и несколько замедляется с возрастом, что в случае данной патологии может препятствовать расширению участков мозга, подверженных эпилептическому повреждению. Предположительной причиной данной тенденции могут быть так же количественные или определенные функциональные различия в тормозных синапсах (или нейронах), основной ролью которых является защита нейронов от гипервозбудимости. Исследование данного вопроса требует дальнейшего детального подхода в изучении.

В группе пациентов с сосудистой эпилепсией проводился аналогичный сравнительный анализ по возрасту больных, где был отмечен наиболее высокий уровень сНСЕ у больных первой возрастной категории 47-55 лет. Возможно, что различная возрастная зависимость содержания енолазы при посттравматической и сосудистой эпилепсией объясняется различной этиологией заболеваний и в случае сосудистой эпилепсией определяется специфическим для данного заболевания функционированием сосудов гематоэнцефалического барьера.

Выводы. Анализ сывороточной НСЕ у больных с симптоматической эпилепсией является информативным диагностическим критерием оценки нейронального повреждения головного мозга. (Табл. 3.2)

Сравнительный анализ содержания сНСЕ после припадков вызванных, посттравматической и сосудистой эпилепсией показал относительно повышенный уровень НСЕ при посттравматической эпилепсии по сравнению с сосудистой формой заболевания.

Наиболее высокое содержание сНСЕ наблюдается у больных с относительно высокой частотой припадков.

При одинаковой частоте припадков содержание сНСЕ при посттравматической эпилепсии у пациентов старших возрастных групп в среднем сравнительно ниже, чем у молодых, хотя и повышено по отношению к контрольной группе.

Анализ сывороточной сНСЕ у больных сосудистой группы выше в первой возрастной категории, чем у больных относительно старших возрастных категорий.

Литература

- 1/ Котов С.В., Рудакова И.Г., Морозова О.С. Влияние современных антиэпилептических препаратов на качество жизни больных эпилепсией. //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. («Эпилепсия»), - Москва, 2008. - № 3. - С. 36-40.
2. Троицкая Л.А. Нарушения памяти у больных эпилепсией // Журнал Московский государственный университет МВД. - 2007. - №11. С. 114-118.
3. Курбанова С.А., Олейникова О.М., Авакян Г.Н. Нейрофизиологический анализ симптоматической посттравматической эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Москва, 2007. Т. 107. № 6. С. 50-53.
4. Авакян Г.Н., Денисова СВ., Олейникова О.М., Курбанова С.А. Роль циркадных факторов и мелатонина в возникновении эпилептических пароксизмов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова: научно-практический рецензируемый журнал. Москва, 2007. Том 107. №9. С. 85-92.
5. Зенков Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства. Москва: МЕД пресс-информ, 2007. С. 277.
6. Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б., Болдырева И.Б., Соколов А.В. Тищенко И.Ф. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. - Санкт-Петербург: Речь, 2010. - С. 204.
7. Громов А. Контролируемая эпилепсия. - Санкт-Петербург: ИИЦ Балтика,