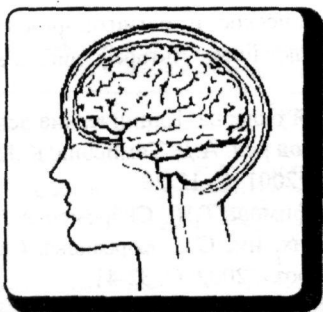




Ю.В. Дудина

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПОРАЖЕНИЯ МОЗГА ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

*Владивостокский государственный медицинский университет,
г. Владивосток*

Иммунологические механизмы развития эпилепсии находятся под пристальным вниманием неврологов в течение многих лет. На сегодняшний день экспериментальным путем доказана правомерность предположения об аутоиммунной природе некоторых форм эпилепсии. У больных с верифицированным диагнозом постоянно выявляются аутоантитела (аА/т) к структурным элементам мозга, к нейромедиаторам и их рецепторам [6, 11, 13, 15, 16]. Оценка иммунных нарушений при эпилепсии нейронов дает возможность прогнозировать развитие у пациентов с парциальными эпилепсиями фармакорезистентности уже на ранних этапах заболевания и сократить период подготовки пациента к хирургическому лечению.

Известно, что метаболические нарушения в очаге гипервозбудимости сопровождаются изменением локального и системного кровотока и неизбежной ишемизацией нейронов. Нейротоксический эффект эпилептической аноксии сводится к мощному деполяризующему действию, которое развивается по линии взаимодействия афферентных волокон, пирамидных клеток и интернейронов [10, 11-14, 27]. Последующая реперфузия кровотока через участок эпилептического повреждения ведет к развитию окислительного стресса [10-14, 28]. Последний характеризуется новообразованием агрессивных форм кислорода и недостаточностью системы антиоксидантной защиты в зоне гипервозбудимости [10, 14, 27, 32, 33], что неизменно сопровождается повреждением неокортекса, некрозом и апоптозом нейронов.

Острая ишемия мозга при эпилептическом приступе ведет к полисистемной энергетической недостаточности (вторичной митохондриальной недостаточности), которая выражается не только в альтерации нейронных популяций, но и иммунокомпетентных клеток. Ферментативный статус крови больных с парциальными формами эпилепсии характеризуется снижением активности ферментов β -глицерофосфатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы и повышением активности глутаматдегидрогеназы и уровня молочной кислоты, степень колебания которых коррелирует с тяжестью гипоксического повреждения головного мозга [1, 2, 5, 8, 13, 17].

Несмотря на теорию «коркового водителя ритма», закрепившуюся в современной эпилептологии, некоторые авторы придают большое значение поражению белого вещества головного мозга при эпилепсии. Так, предложена концепция «эпилептической лейкоэнцефалопатии», где ведущую роль в формировании эпилептогенного фокуса при височной эпилепсии отводится сосудистым

изменениям, образованию псевдокист, демиелинизирующему процессу и глиозу [3, 4, 22-24].

Изменения сосудистого русла при эпилептическом поражении сходны с таковыми при артериальной гипертензии. Они захватывают как пути притока (артерии) и оттока (вены) крови, так и микроциркуляторное русло, что ведет к развитию гипоксии мозга. ИЛ-16 является провоспалительным цитокином, и степень его повышения у больных эпилепсией отражает тканевое повреждение, в том числе и соединительной ткани, представленной в ЦНС в оболочках и сосудах мозга. Е.Г. Самсонова и М.М. Герасимова [5] обнаружили высокие титры аА/т к коллагену при гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных, которая выступает самостоятельным фактором риска развития эпилепсии и является отражением активных процессов деструкции соединительно-тканевых элементов ЦНС.

К одной из продуктивных гипотез хронизации нейродегенеративного процесса в ЦНС относятся представления о возможности включения аутоиммунных процессов в повреждение ткани головного мозга в ответ на повышенную элиминацию в периферический кровоток нейроспецифических белков и демиелинизирующего процесса при судорожном синдроме [5, 6, 8, 15, 16, 26, 28].

Установлено, что значимыми факторами, влияющими на титр аА/т к глутаматным AMPA-рецепторам, явились частота и тяжесть эпилептических припадков (2 и более в месяц), большая длительность заболевания (от 7 лет и более), режим терапии противосудорожными препаратами и развитие фармакорезистентности. У обследованных детей с эпилептическими пароксизмами уровень аА/т к глутаматным рецепторам мозга превышает норму в 85,4% случаев, причем наиболее высокий титр аА/т отмечался в течение месяца после дебюта заболевания [1]. Ф.К. Дзугаева и соавт. [9] утверждают, что уровень аА/т в группе больных с последующей ремиссией был достоверно ниже, чем в группе больных с последующей фармакорезистентностью. Иммунобиохимическим фактором развития возможной ремиссии является регресс титра аА/т к глутаматным AMPA-рецепторам более 55%, в свою очередь прирост иммунологического показателя более 58% свидетельствует в пользу фармакорезистентности [9].

С.А. Громов и Л.В. Липатова [7] обнаружили, что при эпилепсии выявляется высокая нейросенсибилизация к белкам нейроглии (белку S-100, основному белку миелина, и глиальному кислому фибриллярному белку), что в условиях фагоцитарной недостаточности является отражением деструктивного процесса в миелиновых

оболочках [1]. Определение аА/т к компоненту миелина галактоцереброзиду показало, что их уровень превышает контроль в 4 и более раз у 66,7% больных эпилепсией [6]. Наиболее высокие показатели титров аА/т встречались у пациентов с симптоматическими формами эпилепсии (в 80,6% случаев), при идиопатических формах они определялись у 57,6%, а при фебрильных судорогах — лишь у 35,7%. У всех детей с неэпилептическими пароксизмами эти показатели соответствовали контрольным [6].

Приведенные данные свидетельствуют, что поражение миелиновых волокон при эпилептическом процессе носит аутоиммунный характер. Демиелинизация, в свою очередь, делает возможным несинаптическую передачу нервных импульсов, замедление проведения информации по нервному волокну, нарушение транспорта трофических факторов и электролитного обмена. В условиях аномального функционирования астроцитов и олигодендроцитов страдают, прежде всего, тормозные процессы, что неизбежно ведет к дальнейшим морфофункциональным изменениям нейронов [7].

Кроме того, установлено, что в первые сутки после эпилептического приступа наблюдается нарастание уровня аА/т к фактору роста нервов, который является физиологическим ингибитором апоптоза. В дальнейшем, на 10 сут после приступа, уровень аА/т снижается до показателей контрольной группы [5, 20, 21].

Исследование показателей гуморального иммунитета у детей с эпилепсией не выявило достоверных изменений, связанных с болезнью. Данные иммунофенотипирования (исследование клеточного иммунитета), напротив, характеризовались статистически значимыми изменениями по целому ряду маркеров: CD57, CD8+28, соотношению CD4/CD8, CD25, CD122 и CD95, среди которых в качестве важнейших иммунологических маркеров эпилепсии следует рассматривать CD95, CD25 и CD122. Низко- и высокоаффинная субъединицы рецептора к интерлейкину-2 (CD25+, CD122+) отражают прямое задействование иммунных реакций при различных формах эпилепсии и/или побочных эффектов терапии антиконвульсантами, а CD95 указывает на активацию процессов апоптоза при данной патологии [15, 19]. В группе обследованных больных экспрессия антигена была достаточно высокой: рецептор был обнаружен на 4-26% клеток (в среднем 13,1%), тогда как у здоровых детей экспрессия CD95+ на мембране лимфоцитов периферической крови отсутствует [28].

Таким образом, эпилептогенез представляет собой мультимодальный феномен, связанный с альтерацией рецепторных, эффекторных и метаболических компонентов глутамат- и ГАМК-ергических нейронов. Становление эпилептиформной активности является следствием пластических синапсомодификаций, которые усиливают эффективность возбуждающей трансмиссии и нарушают баланс тормозных и возбуждающих медиаторных систем [18, 25]. Эти нарушения характеризуются органическими изменениями в системе микроциркуляторного и глиального микроокружения с развитием фокальной ишемии, а на функциональном и нейрохимическом уровнях выражаются в превалировании возбуждения и дефиците тормозящих синаптических процессов. Немаловажную роль в формировании эпилептогенного очага играют аутоиммунные процессы, которые наряду с цитотоксическими эффектами синдрома гипервозбудимости [29-31],

эксайтотоксичностью и окислительным стрессом стимулируют процессы апоптоза в ишемизированных участках головного мозга.

Л и т е р а т у р а

1. Атаманова Э.Э., Гузева В.И., Дамбинова С.А. // IX Всерос. съезд неврологов: Сб. Ярославль, 2006. С. 161.
2. Белова Ю.А., Котов С.В. // IX Всерос. съезд неврологов: Сб. Ярославль, 2006. С. 515.
3. Гайкова О.Н. Изменения белого вещества головного мозга при височной эпилепсии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2001. 32 с.
4. Гайкова О.Н. // Архив патологии. 1998. №2. С. 42-47.
5. Герасимова М.М., Жданов Г.Н. // IX Всерос. съезд неврологов: Сб. Ярославль, 2006. С. 387.
6. Громада Н.Е., Ковтун О.П., Громада В.А. и др. // IX Всерос. съезд неврологов: Сб. Ярославль, 2006. С. 172.
7. Громов С.А., Липатова Л.В. // IX Всерос. съезд неврологов: Сб. Ярославль, 2006. С. 520.
8. Гузева В.И., Фомина М.Ю., Коростовцев Д.Д. // IX Всерос. съезд неврологов: Сб. Ярославль, 2006. С. 172.
9. Дзугаева Ф.К., Полетаев А.Б., Ковалева И.Ю. // IX Всерос. съезд неврологов: Сб. Ярославль, 2006. С. 522.
10. Дудина Ю.В. Характеристика ГАМК- и NO-ергических нейронов гиппокампальной формации и височной коры при экспериментальной эпилепсии: Дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2003. 142 с.
11. Дудина Ю.В., Мотавкин П.А. // Дальневост. мед. журнал. 2005. №1. С. 109-112.
12. Дудина Ю.В. // Бюл. экпер. биол. и мед. 2005. Т. 139, №3. С. 287-290.
13. Дудина Ю.В. // Морфология. 2006. № 4. С. 47-48.
14. Дудина Ю.В. // Тихоокеан. мед. журнал. 2005. №4. С. 11-17.
15. Звонкова Н.Г., Студеникин В.М., Торубарова Н.А. и др. // IX Всерос. съезд неврологов: Сб. Ярославль, 2006. С. 178.
16. Зейналова С.Р. // IX Всерос. съезд неврологов: Сб. Ярославль, 2006. С. 486.
17. Калинин С.Г., Дудина Ю.В., Дюйзен И.В. и др. // Морфология. 2004. Т. 125, № 3. С. 68-73.
18. Калинин С.Г., Дудина Ю.В., Мотавкин П.А. // Цитология. 2006. Т. 48, №6. С. 508-514.
19. Ковтун О.П., Громада Н.Е., Бушуева Т.В. и др. // IX Всерос. съезд неврологов: Сб. Ярославль, 2006. С. 186.
20. Корякина Г.В., Ковтун О.П., Тузанкина И.А. и др. // IX Всерос. съезд неврологов: Сб. Ярославль, 2006. С. 189.
21. Маркова В.В., Шамуров Ю.С. // IX Всерос. съезд неврологов: Сб. Ярославль, 2006. С. 535.
22. Новожилова А.П., Гайкова О.Н. // Морфология. 1996. Т. 109. С. 75.
23. Новожилова А.П., Гайкова О.Н. // Морфология. 1997. Т. 111. С. 28-31.
24. Новожилова А.П., Гайкова О.Н. // Морфология. 2001. Т. 119. С. 20-24.
25. Охотин В.Е., Калинин С.Г., Дудина Ю.В. // Успехи физисл. наук. 2002. Т. 33. № 2. С. 41-55.
26. Петров С.В., Лебедев С.В., Блинов Д.В. и др. // IX Всерос. съезд неврологов: Сб. Ярославль, 2006. С. 600.

27. Скворцова В.И. // Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова. Прил. 2001. №2. С. 12-18.

28. Студеникин В.М., Балканская С.В., Звонкова Н.Г. и др. // IX Всерос. съезд неврологов: Сб. Ярославль, 2006. С. 219.

29. Kalinichenko S., Dudina Yu., Dyuzen I., Motavkin P. // Neuroscience and Behavioral Physiology. July, 2005. Vol. 35, №6. P. 629-634.

30. Thom M., Sisodiya S., Harkness W., Scaravilli F. // Brain. 2001. Vol. 124, P. 2299-2309.

31. Ueda Y., Doi T., Tokumaru J. et al. // J. Neurochem. 2001. Vol. 76, P. 892-900.

32. Vega-Agapito V., Almeida A., Hatzoglou M. et al. // J. Biol Chem. 2002. Vol. 277, P. 29753-29759.

33. Vinters H.V., Fisher R.S., Cornford M.E. et al. // Childs Nerv. Syst. 1992. Vol. 8. P. 8-17.

