

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК: 616.853.8-579.252.55-053.2

Д.Н. Аяганов (Ph.D.)

МКТУ им. Х.А. Ясави. г. Туркестан, Республика Казахстан

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ

В статье представлена актуальность ранней диагностики и резистентности к терапии при эпилепсии в виде обзора диагностики и лечения данных групп заболеваний. Отражены результаты исследований ведущих мировых клиник, в этом вопросе особое внимание уделено патогенезу эпилепсии с точки зрения иммунологических нарушений.

Ключевые слова: резистентная эпилепсия, эпилептическая энцефалопатия, цитокины, дети

Введение

Эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга, занимающее третье место в структуре болезней детей, приводящее к ранней неврологической инвалидности. Заболевание характеризуется повторными не спровоцированными приступами, возникающими в результате чрезмерной нейронной активности и сопровождающимися полиморфизмом клинических и параклинических проявлений [1, 2, 3, 4, 5]. Известно, что не менее одного припадка в течение жизни переносят около 5% населения, а у 20-30% больных заболевание является пожизненным [2, 6]. Эпилепсия относится к основным заболеваниям педиатрической психоневрологии, в связи с тем, что у 70% пациентов она дебютирует в детском и подростковом возрасте. Особенно заболеваемость высока в течение первых месяцев жизни [7]. Показано, что *самая высокая распространенность эпилепсии – на первом году жизни, составляющее 120 на 100 000 населения, снижающая к возрасту 10 лет и составляющее 40-50 на 100000 населения, тогда как в подростковом возрасте – 20 на 100 000 населения* [8]. В 29% случаев эпилепсия дебютирует в возрасте до 3 лет. Распространенность заболевания колеблется в пределах 5-10 случаев на 1000 человек [2, 9, 10], тогда как по данным других исследований – от 1,5 до 50 случаев на 1 000 населения, но в большинстве исследований, эти значения не превышали 15 случаев на 1 000 [11]. Казахские исследователи считают, что распространенность эпилепсии в Республике Казахстан составляет 2,3:1 000 [12]. Заболеваемость эпилепсией, исключая фебрильные судороги и единичные пароксизмы, в разных странах мира составляет от 20 до 120 случаев на 100 000 населения [13]. В то же время данных о распространенности резистентных форм эпилепсии, в частности эпилептических энцефалопатий, недостаточно. Известно, что 20 – 30% пациентов с эпилептическими приступами

будут в дальнейшем считаться пациентами с резистентной эпилепсией, и по данным большинства авторов только у 60-80% пациентов удается достигнуть медикаментозной ремиссии [14, 15].

Группу резистентных форм эпилепсии составляют эпилептические энцефалопатии, характеризующиеся возрастзависимыми эпилептическими синдромами [16]. Особенности данных форм эпилептических энцефалопатий являются ранний дебют, индивидуальные клинические варианты течения, подтверждающие специфическими ЭЭГ паттернами и часто нейрорадиологическими находками, определяющие этиологическую сущность заболевания. [17, 18, 19, 20, 21]. При эпилептических энцефалопатиях эпилептические разряды, детектируемые на ЭЭГ как эпилептиформная активность, приводят к прогрессирующей мозговой дисфункции с устойчивой неврологической, психической или поведенческой симптоматикой [4]. Фармакорезистентной эпилепсией считается та эпилепсия, при которой эпилептические приступы сохраняются, возможность достижения ремиссии мала, не смотря на возможное применение других антиэпилептических препаратов. То есть, при применении двух адекватных и хорошо переносимых АЭП невозможно достичь стойкой ремиссии по эпилептическим приступам [22].

Этиология и патогенез

Причина эпилепсии включает генетические, структурные, метаболические факторы, тогда как в некоторых случаях причина эпилепсии может быть неизвестна [23]. Одним из этиологических факторов реализации эпилептического припадка является генетическая склонность к большей синхронизованности работы нейронов мозга [4]. Дополнительным фактором эпилептогенеза является повреждение или врожденные аномалии развития мозговой коры. Частой причиной деструктивных нарушений, приводящих к образованию эпилептических фоку-



сов, являются пренатальные и перинатальные вредности, которые могут проявиться помимо задержки развития и дефектами дифференциации нейронов, дизонтогенезами, гипоплазиями и дисплазиями различных структур мозга. Нарушение миграции нейронов приводит к эктопиям серого вещества, с формированием эпилептического очага. Свою роль вносит и перинатальная патология в реализации эпилептического процесса. Этиологические факторы не ограничиваются только этими факторами. При эпилептических энцефалопатиях возможно роль нейрометаболических заболеваний, туберозного склероза, подострые энцефалопатии, органические церебральные синдромы, а также вышеупомянутая генетическая обусловленность [4].

Эпилептогенез как патогенетическая сущность данных форм эпилепсии заключается в нарушении различных механизмов мозга, изменяющих баланс возбуждающих и тормозных процессов с формированием системной организации межнейронной активности [20]. Под влиянием некоторых ионов на уровне мембран нейронов происходит нестабильность потенциала покоя в виде избыточной деполяризации. Для генерации импульсов требуются действия возбуждающих нейротрансмиттеров, что в совокупности и определяет характер эпилептического нейрона, являющегося элементарной единицей эпилептической реакции [4]. Следует отметить, что в последнее время уделяется большое внимание в патогенезе эпилепсии патологическому нейрогенезу, где повторные эпилептические припадки приводят к постнатальной пролиферации отдаленных нейронов. Приуроченность тяжелых детских эпилепсий связана с преходящей сверхэкспрессией NMDA рецепторов, что объясняет гипервозбудимость и склонность к пароксизмальной активности. А также в зонах мозга, которая подвергается «возбуждающей бомбардировке», при длительном существовании эпилепсии возникают пластические изменения рецепторов, способствующие их постоянной гипервозбудимости [24].

Последние тридцать лет увенчались успехами в диагностике и лечении эпилепсии, хотя треть пациентов остается резистентной к лечению, и имеет ранние серьезные осложнения, приводящие к инвалидности [25]. При своевременной диагностике и правильной терапии у 65% пациентов приступы купируются, у 20% становятся редкими, и у 15% остаются абсолютно резистентными [10]. Некурабельность, как известно, более выражена в раннем детстве. Незрелый мозг больше склонен к резистентности, где экспериментально доказано преобладание возбуждающих нейротрансмиттеров над тормозными. Также следует учесть, что количество нейронов в незрелом мозге в 3 раза больше до проявления физиологического апоптоза [20].

Роль иммунологических нарушений при эпилепсии

Научный поиск и интенсивные исследования механизма эпилепсии и функции центральной

нервной системы привели к формулированию теории о дисбалансе между возбуждающими и тормозными нейромедиаторами [26]. Тем не менее, существует группа, примерно 20-40%, у которых развивается лекарственная устойчивость [27]. Представленная значительная распространенность лекарственной устойчивости наводит на мысль, что у этих форм должны быть другие механизмы резистентности, которые еще остаются нераскрытыми. Представленная теория привлекает острый интерес к возможности того, что происходящие аутоиммунные механизмы могут играть важную роль в эпилептогенезе, так как имеющиеся нарушения в нервной регуляции могут быть вызваны различными иммунологическими сдвигами [28]. Научными данными выявлены конкретные медиаторы, реализующие взаимосвязь между иммунокомпетентными и нервными клетками. При длительном существовании эпилептогенных фокусов в соответствующей области наблюдаются аутоиммунные изменения, специфически блокирующие нормальный синтез ГАМК [29]. Возникающее воспаление в этих зонах играет весьма важную роль в патогенезе эпилепсии. В экспериментальных моделях показано, что медиаторы воспаления обладают проконвульсивными свойствами. Также представлена связь между цитокинами и нейротрансмиттерными системами [30, 31]. Так, после влияния какого то фактора активируется глия с усиленным высвобождением провоспалительных цитокинов, повреждающих проницаемость гемато-энцефалического барьера, что приводит к повышению уровня кальция внутри клетки и к модификации «потенциал-зависимых» ионных каналов. Изменение регуляции ионных каналов непосредственно повышает нейронную возбудимость и снижает порог судорожной готовности. Кроме того, провоспалительные цитокины также ингибируют поглощение нейромедиаторов в глиальных тканях, ограничивая рециркуляцию ГАМК-рецепторов [32, 33, 34, 35, 36, 37, 38].

В последнее время все чаще появляются работы о взаимосвязи иммунной системы с нервной и другими структурами организма, в том числе и с эпилепсией. Так, гомеостаз в организме поддерживается нейро-эндокринно-иммунной системами [39], что в последние годы подкрепляется концепцией иммунологического фона некоторых видов эпилепсии [28].

Известно, что регуляция функционирования иммунной системы осуществляется такими мозговыми структурами, как гипоталамус, гипофиз, гипокламп, а также холинергическими нейронами базальных ядер, дофаминергической, мезолимбической и мезостриарной системами, включая серотонинергические и норадренергические и другие нейрохимические системы мозга. Иммунная система, как одна из наиболее чувствительных и быстро реагирующих на неблагоприятные воздействия систем в организме, принимает участие в саногенезе заболеваний ЦНС [40]. Сам мозг является одним из центральных органов иммунной системы, осуществ-



влияющий иммунные функции с помощью лимфоидных клеток, микроглии, астроцитов, а также с помощью таких гуморальных факторов, как медиаторы, пептиды, цитокины [41, 42]. Развивающийся мозг наиболее чувствителен к любым изменениям, приводя к нарушениям нейрохимического порядка. Иммунокомпетентные клетки с помощью рецепторного аппарата воспринимают нейрорегуляторные «позывы» при контакте с волокнами нервной системы, при этом показано, что Т и В-лимфоциты, макрофаги на своей мембране несут определенные информационные рецепторы по всем нейрорегуляторным системам, влияющий на иммунный ответ и на секрецию интерлейкинов. Отдельные звенья защитных механизмов иммунитета у детей значительно разнятся от взрослого организма, что также немало важно с учетом изменения иммуногенеза. Высокий иммуносупрессорный потенциал, обусловленный в основном гормонометаболическими влияниями, предотвращает полноценное развитие иммунного ответа у детей [43].

Головной мозг в норме изолирован от иммунной системы проникновением высокомолекулярных белков и иммунокомпетентных клеток через гематоэнцефалический барьер, организуя автономную иммунную систему, при этом в спинномозговой жидкости содержатся Т- и В-лимфоциты, выполняющие специфические иммунные функции, с локальным иммунным ответом, играющим роль при разных состояниях мозга (гипоксия, отек) [44]. В то же время, открытие иммуномодулирующих свойств нейропептидов изменило представление о механизмах передачи сигналов от нервной системы к иммунной. Так, в клетках иммунной системы обнаружены рецепторы для нейропептидов, доказывающих их участие в реализации эффекторного звена нейроиммунного взаимодействия. В то же время в клетках нервной системы были обнаружены рецепторы для иммунопептидов и цитокинов, синтезируемых клетками иммунной системы [45]. В свою очередь факторы иммунной системы оказывают регулирующее влияние на нервную систему. Так, цитокины регулируют функции иммунной системы и в то же время являются нейрорегуляторами, так как нейрональные и глиальные клетки имеют рецепторы к интерлейкинам [46].

В последнее время интенсивные исследования связи между иммунной системой и нервной приводит к росту интереса к цитокинам. Их продукция находится под контролем периферической и центральной нервной системы, которые регулируют экспрессию цитокинов под действием нейромедиаторов. С одной стороны, цитокины и другие продукты иммунокомпетентных клеток могут влиять на действия, дифференцировку и выживание нервных клеток, а с другой стороны, нейромедиатор и высвобождение нейропептидов может также регулировать иммунный ответ [47]. Таким образом, цитокины, играющие роль в нейропротекции путем ингибирования эпилептической активности, зависят от функционального состояния нейронов [48].

Высокие концентрации провоспалительных цитокинов были найдены в ликворе у больных эпилепсией [49]. Экспрессия рецепторов цитокинов активируется во время судорог, эпилептического статуса [50]. Несмотря на некоторые данные о роли цитокинов при эпилепсии, имеются много вопросов, требующих дальнейшего изучения и объяснения [28].

Экспериментально доказано, что интерлейкин – 1 (ИЛ-1) вызывает изменения активности нейротрансмиттерных, нейропептидных систем мозга, приводя к нарушению баланса про- и противовоспалительных цитокинов, как ключевого момента, обуславливающего клиническое состояние мозга ребенка. Данную гипотезу подтверждают данные, свидетельствующие о высоких уровнях провоспалительных цитокинов у детей при различных церебральных поражениях [51]. При этом воспалительный ответ в головном мозге, приводит к отеку головного мозга с активацией и высвобождением большого числа цитокинов провоспалительного и противовоспалительного характера, ответственных за дальнейшие каскадные механизмы воспалительных реакций [52]. Так, в ряде работ показано, что большинство иммунорегуляторных эффектов связано с цитокинами. Существуют убедительные доказательства, что длительные эпилептические приступы, которые приводят к широкому повреждению клеток с последующим неспецифическим воспалением ответственны за избыточную экспрессию цитокинов. Разные исследователи [53] поддержали теорию о нарушении в продукции провоспалительных цитокинов являющихся причиной нарушения нейронального гомеостаза, что приводит к клиническим проявлениям приступов. Пик эффект этих цитокинов было отмечено через 6 часов после эпилептического статуса, в то время как увеличение IL-1ra было отмечено через 24 ч после приступа. Интересно, что IL-1ra не был произведен в большом избытке, но в молярном соотношении к IL-1 составил 1:1. Этот результат указывает на решающую роль IL-1ra, который путем связывания с IL-1, может ингибировать приступы, и подтверждает природный механизм контроля припадков путем изменения соотношения IL-1ra / IL-1 в головном мозге [54]. Кроме того некоторыми исследователями было отмечено снижение уровня IL-1Ra и соотношение IL-1ra / IL-1b у пациентов с лекарственной устойчивостью. Определение содержания цитокинов в физиологических средах актуально не только для научных исследований, но и для клинического использования. Работы, посвященные определению провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и в цереброспинальной жидкости у пациентов с черепно-мозговой травмой, показали прямую коррелятивную зависимость уровня цитокинов и клинической картины отека [55]. Проблема отека-набухания головного мозга при эпилепсии представляет одну из важных проблем при резистентных и длительных эпилептических приступах. Доказано вовлечение нейроглии при отеке головного мозга, приводящее к гипергидратации астроцитов в



виде воспалительной реакции. При таких процессах активизируется патология глиальных клеток, с трансформацией в иммунокомпетентные клетки, продуцируя при этом цитокины и другие сигнальные молекулы. Показано, что провоспалительные цитокины способствуют образованию свободных радикалов в мозге, одного из ключевых моментов проявления цитотоксического действия цитокинов, с развитием апоптоза клеток мозга [56]. Имеется ряд работ, посвященных изучению содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при развитии экспериментального отека мозга у крыс [57]. По данным литературы иммунная система принимает участие в патогенезе и фармакологической коррекции отека головного мозга при различных патологиях, вместе с тем остаются неизученными вопросы о том, предшествуют ли изменения в иммунной системе манифестации заболеваний или являются следствием патологических изменений в мозге, а также какова роль ГЭБ в развитии патологического процесса [58]. Способность клеток ЦНС (микроглия, астроциты) продуцировать ряд цитокинов при индукции их активности Т-лимфоцитами, является важным этапом в изучении патогенеза заболеваний нервной системы [59]. В свою очередь, ИЛ-10, оказывает плеотропное действие, ингибирует провоспалительные цитокины и индуцирует синтез IgA, IgM, IgG [60].

Из литературных данных известно, что IgA играет неоднозначную роль в иммунитете, и в зависимости от структурной формы участвует в подавлении иммунного ответа и в воспалительных заболеваниях, а иммуносупрессивный эффект направлен на неинфекционные агенты [61, 62]. Сравнительно с недавних времен препараты IgA используются в медицинской практике, и несмотря на значительный прогресс исследований в этой области до сих пор не вполне ясны механизмы терапевтического эффекта [63].

Одним из основных провоспалительных цитокинов является ФНО альфа. Данный цитокин имеет широкий спектр биологической активности, служит одним из медиаторов нарушения тканей при длительном хроническом воспалении и по литературным данным предполагается участие ФНО альфа в патогенезе ряда аутоиммунных заболеваний [64]. При изучении аутоиммунных заболеваний определенная роль также отводится иммуноглобулинам класса IgM, IgG [65].

Большое значение в реализации иммунного ответа в ЦНС имеет образование интерферона. Интерфероны повышают активность гипоталамо-гипофиз-адренкортикальной системы и являются одним из факторов изменения проницаемости ГЭБ. Он стимулирует образование Т-хелперов, с препятствием активизации Т-цитотоксических субпопуляций [66].

Иммунный надзор в головном мозге и субарахноидальном пространстве осуществляют также популяции Т- и В-клеток. Роль клеточных элементов иммунной реакции у больных эпилепсией являет-

ся еще одним вопросом, требующим дальнейшего изучения и объяснения [28].

Различные нарушения в системе клеточного и гуморального звеньев иммунной системы отмечались многими исследователями. Так, некоторыми исследователями [67], приведены данные, свидетельствующие о том, что пароксизмальная активность возникает в результате нарастания очага повышенной возбудимости в головном мозге, которое обусловлено не только нарушениями равновесия и распределения в различных мозговых структурах физических процессов возбуждения и торможения, но и развитием аутоиммунных реакций. Считается, что аутоиммунный процесс в различных анатомических структурах мозга может развиваться неравномерно, определяя избирательность антителообразования и усиливая локальность эпилептического процесса.

Вызванные этим процессом эпилептические приступы со временем могут исчезать по мере созревания головного мозга (усиление нейромедиаторных систем, рецепторов в какой-то степени запрограммированной гибели – апоптоза, налаживанию нейронных связей и их роста), что вполне согласуется с теорией эволюции мозга. Это зависит от степени перенесенной патологии во время внутриутробного развития плода (речь идет о гипоксии и врожденных пороках нервной системы), при которой возможна миграция очагов эпилептогенеза в различные направления головного мозга. Это находит подтверждение данной версии в работах некоторых авторов [68].

В литературных источниках последних лет все чаще появляются работы, свидетельствующие о причастности иммунологических нарушений в реализации резистентности. Представленные факты и гипотезы диктуют необходимость практической реализации посредством решения вопросов ранней диагностики и нахождения ранних маркеров резистентности эпилепсии с позиции доказательной медицины [67, 68].

Несмотря на то, что этиологическим фактором при известных формах эпилепсии являются иммунные сдвиги, при некоторых формах эпилепсии остается лишь предположением. Понятие, в котором воспаление способствует эпилептическим припадкам остается экспериментальным. Все чаще обсуждается гипотеза, что антиэпилептические препараты выступают в роли иммуномодуляторов, а применение противовоспалительной терапии способствуют эффективности лечения. Пусковые механизмы при приступах имеют двунаправленную связь между нервной и иммунной системами. Защита головного мозга от иммунокомпетентных клеток осуществляется наличием ГЭБ [69]. Клинические и доклинические доказательства накопились для предположения теории положительной обратной связи между воспалением мозга и эпилептогенезом.

В литературах последних лет есть исследования, где у детей с эпилепсией с неопределенной этиологией были повышены в сыворотке крови и в

цереброспинальной жидкости содержание антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты и антинуклеарные антитела, что свидетельствует о возможной роли аутоиммунных нарушений в реализации резистентных приступов [70]. По мнению авторов исследований, посвященных изучению аутоантител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты при неврологических состояниях, включая криптогенные формы эпилепсии, спектр эпилептических состояний, связанных с наличием данных аутоантител не полностью установлен [71]. За последние 10 лет сложилось понятие концепции эпилептического статуса аутоиммунного происхождения. Актуальные рекомендации по лечению данного состояния основаны на ретроспективных тематических исследованиях и на мнениях экспертов, без конкретизации прогнозирования исходов [72].

В зарубежных литературных источниках имеются данные о применении иммуномодулирующей терапии на основе оценки иммунологической реактивности, где разными авторами получены различные результаты, что нацеливает на применение других форм лечения [73]. При фармакорезистентной эпилепсии применяются стероиды и АКТГ в силу их иммуносупрессивных свойств, которые дополняют клинический опыт при отсутствии рандомизированных и плацебо-контролируемых исследований [74].

Особую важную роль играет группа резистентных форм эпилепсии, при которых практикуется использование иммуномодулирующей терапии, но единых рекомендаций по лечению и эффективности в настоящее время не выработано. В некоторых странах данная методика считается необоснованной, в то время как в других странах ей отдается предпочтение из-за разных механизмов воздействия иммуномодулирующей терапии [75]. Существует мнение, что иммуномодулирующая терапия купирует инфантильные спазмы за счет модулирования цитокиновой системы [76].

Работы по эффективности противовоспалительных препаратов, таких как кортикостероиды и

адренокортикотропный гормон в лечении некоторых эпилептических энцефалопатий (синдром Веста, Отахара, Драве, синдром Леннокса-Гасто, синдром Ландау-Клеффнера) показывают, что эпилепсия имеет иммунный воспалительный компонент [77]. Использование внутривенных иммуноглобулинов при резистентных формах эпилепсий заслуживает дальнейшего изучения, так как режим дозирования и показания к применению остаются не до конца изученными [77].

Заключение

Таким образом, проблема изучения эпилепсии является междисциплинарной, включающая команду неврологов, психиатров, генетиков, неонатологов, врачей общей практики, нейрофизиологов, что подчеркивает значимость проблемы по профилактике ранней инвалидизации детей, так как генетическая детерминированность заболевания и имеющая место иммунологическая настроенность при данных формах эпилепсии, определяют социальную значимость данного изучения. Раннее выявление предикторов диагностики, включающие клинические, иммунологические и электрофизиологические маркеры резистентных форм эпилепсии у детей раннего возраста, позволят своевременно выявить и проводить профилактику случаев заболевания.

В этой связи изучение этиопатогенетических аспектов резистентных форм эпилепсии у детей раннего возраста является не только архиважной задачей, но и проблемой, нуждающейся в дальнейшем изучении [78]. С точки зрения доказательной медицины стратегия и тактика лечения эпилепсии должны быть основаны на данных исследований с высоким уровнем доказательности. К сожалению, исследований такого рода по отдельным эпилептическим синдромам у детей недостаточно [79,80]. Поэтому в большинстве случаев в качестве руководства по диагностике до сих пор используются результаты предварительных международных консенсусов специалистов [25].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гехт А.Б., Мильчакова Л.Е., Чурилин Ю.Ю. Эпидемиология эпилепсии в России // Журн. Невролог. и психиатр. – 2006. – № 1. – С. 3-7.
2. Киссин М.Я. Клиническая эпилептология. ГЭОТАР медиа, 2009. – С. 6-12.
3. Современная эпилептология. Под ред. Е.И Гусева, А.Б. Гехт, М. 2011
4. Современное лечение эпилепсии под ред. Л.Р. Зенков, руководство для врачей, 2010
5. Michael E. Cohen., Patricia K. Duffner. Детская неврология. Перевод с англ. под ред. А.С. Петрухина. М. ГЭОТАР Медиа, 2010
6. Wolf P. Historical aspects of idiopathic generalized epilepsies // *Epilepsia*. – 2005, v.46, suppl. 9, p. 7-9.
7. Прусаков В.Ф. Детская эпилепсия и ее лечение // *Неврологический вестник*. – 2004. – Т. XXXVI, вып. 1-2. – С. 82-85.
8. Kwong K., Chak W.K., Kwan S.N. Epidemiology of childhood epilepsy in a cohort of 309 Chinese children // *J. Pediatr Neurol.* – 2001. – Vol. 24. – P. 276-282.
9. Кираев А.Ю., Воскресенская А.Н. Заболеваемость эпилепсии среди детского населения, 2008. – С. 58-61.
10. Броун Т., Холмс Г. Эпилепсия: клиническое руководство. – Изд-во БИНОМ, 2006. Пер. с англ.; под ред. К.Ю. Мухина. С. 5-17
11. Huang M et al. The prevalence of epilepsy in rural Jinshan in Shanghai // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. – 2002. – Vol. 23 (5). – P. 345-346
12. Куралбаев К.Б. Эпидемиология эпилепсии и организация лечения и реабилитации больных в Казахстане (по материалам Южно-



- Казахстанского края): дис. ... д.м.н.: 1999. – С.Петербург, – 25 с
13. Tomson T. Mortality in epilepsy // *J. Neurol.* 2000. – Vol. 247 (1). – P. 15-21
 14. Белоусова Е.Д. Пересмотр эпидемиологии эпилепсии. Клиническая эпилептология, №1, 2009 г. стр. 102, 103, 104.
 15. Лебедева А.В. Консервативное и хирургическое лечение эпилепсий: диссертация на соискание степени доктора медицинских наук. Москва, 2007. – С. 25-31
 16. Понятишин А.Е. Возрастзависимые эпилептические синдромы у детей первого года жизни. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 90-166
 17. Гапонова О.В., Белоусова Е.Д. Прогностические критерии инфантильных спазмов // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* – 2011. – № 3. С. 38-43.
 18. Pellock J, Hrachovy R, Shinar S et al. Infantile spasms: a US consensus report // *Epilepsia.* – 2010. – Vol. 51. – P. 2175-2189.
 19. Омеляненко А.А. Резистентные формы эпилепсий и эпилептические энцефалопатии у детей // *Международный неврологический журнал.* – 2008. – № 6. – С. 12-24.
 20. Зенков Л.Р., Притыко А.Г. Фармакорезистентные эпилепсии, 2003. – С. 9-21.
 21. Genton P. Epilepsia. Differentiating between refractory and pseudorefractory Epilepsy // *The journal of ILAE.* – 2005. – Vol. 46. – Suppl. 6. p. 22
 22. Kwan P, Arzimanoglou A., Berg A.T. et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies // *Epilepsia.* – 2010. – Vol. 51 (6). – P. 941-1106
 23. Jones J. E., Austin J. K., Caplan R., Dunn D., Plioplys S., Salpekar J. A. (2008). Psychiatric disorders in children and adolescents who have epilepsy. *Pediatr. Rev.* 29 e9–e1410.1542/pir.29-2-e9
 24. Scharfman Helen E., Goodman Jeffrey H., Sollas Anne L. Granule-like neurons at the hilar/CA3 border after status epilepticus and their synchrony with area CA3 pyramidal cells: functional implication of seizure-induced neurogenesis // *Journal of Neuroscience.* – 2000. – V.20. – P. 6144-6158
 25. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Современная эпилептология. – 2011. – 149 с
 26. Mumenthaler M, Mattle H, Taub E: *Neurology.* Thieme, New York, 2004, 493–532
 27. French JA: Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia*, 2007, 48, Suppl 1, 3–7
 28. Immunological aspects of epilepsy. Radoslaw Zarczuk, Dariusz Lukasik, Marian Jędrych, Kinga K. Borowicz. *Pharmacological Reports* 2010, 62:592-607
 29. Peltola J., Kulmala P., Isojarvi J., Saiz A. Et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy // *Neurology.* – 2000. – V.55. – P. 46-50
 30. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence // *Epilepsia.* – 2005. – 46. – P. 1724-1743.
 31. Bernardino L., Xapelli S., Silva A.P., Jakobsen B., et al. Modulator effects of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha on AMPA-induced excitotoxicity in mouse organotypic hippocampal slice cultures // *J Neurosci.* – 2005. – Vol. 25. – P. 6734–6744.
 32. Ferguson A. R., Christensen R. N., Gensel J. C., Miller B. A., Sun F., Beattie E. C., et al. (2008). Cell death after spinal cord injury is exacerbated by rapid TNF alpha-induced trafficking of GluR2-lacking AMPARs to the plasma membrane. *J. Neurosci.* 28 11391–11400.10.1523/JNEUROSCI.3708-08.2008.
 33. Viviani B., Gardoni F., Marinovich M. (2007). Cytokines and neuronal ion channels in health and disease. *Int. Rev. Neurobiol.* 82 247–263.10.1016/S0074-7742(07)82013-7.
 34. Schafers M., Sorkin L. (2008). Effect of cytokines on neuronal excitability. *Neurosci. Lett.* 437188–19310.1016/j.neulet.2008.03.052.
 35. Kulkarni S. K., Dhir A. (2009). Cyclooxygenase in epilepsy: from perception to application. *Drugs Today (Barc.)* 45 135 –5410.1358/dot.2009.45.2.1322481.
 36. Riazi K., Galic M. A., Pittman Q. J. (2010). Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: cytokines and brain excitability. *Epilepsy Res.* 89 34–42.1016/j.epilepsyres.2009.09.004
 37. Vezzani A., French J., Bartfai T., Baram T. Z. (2011a). The role of inflammation in epilepsy. *Nat. Rev. Neurol.* 7 31–40.10.1038/nrneurol.2010.178.
 38. Vezzani A., Maroso M., Balosso S., Sanchez M. A, Bartfai T. (2011b). IL-1 receptor/Toll-like receptor signaling in infection, inflammation, stress and neurodegeneration couples hyperexcitability and seizures. *Brain Behav. Immun.* 25 1281–1289.10.1016/j.bbi.2011.03.018
 39. New developments with vagus nerve stimulation therapy. Howland RH. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 52(3):11-4. 2014
 40. Найденова Н.Н. Цитокиновый профиль у больных с нервно-психической патологией. – 2001. С. 66-68.
 41. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. – М., 2006. – 253 с.
 42. Сафарова А.Ф., Кулиев Н.Д., Особенности нарушений иммунного статуса новорожденных детей с перинатальной гипоксией // *Медицинские новости.* – 2010. – № 12. – С. 23-25
 43. Qiu Y., Peng Y., Wang J. Immunoregulatory role of neurotransmitters // *Adv. Neuroimmunol.* – 1996. – Vol. 6. – P. 223-231
 44. Марченко В.И. // *Иммунология.* – 2005. – Т. 26, № 6. – С. 338–341
 45. Plioplys A.V., Massini N. Alpha/beta interferon in a neuronal growth factor // *Neuroimmunomodulation.* – 1995. – Vol. 2. – P. 31-35
 46. Farrar W.L., Kilican R.L., Ruff M.R. Visualization of interleukin 1 receptor in brain // *G. immunol.* – 1987. – Vol. 139. – P. 452
 47. Aarli JA: Role of cytokines in neurological disorders. *Curr Med Chem*, 2003, 10, 1931–1937
 48. Ravizza T, Vezzani A: Status epilepticus induces time-dependent neuronal and astrocytic expression



- of interleukin-1 receptor type I in the rat limbic system. *Neuroscience*, 2006, 137, 301–308.
49. Aarli JA: Epilepsy and the immune system. *Arch Neurol*, 2000, 57, 1689–1692
 50. Gob J, Jakóbiśiak M, Zagodon R: Cytokines (Polish). In: *Immunology*. Ed. Gob J, Jakóbiśiak M, Lasek W, PWN, Warszawa, 2004, 198–247,
 51. Рогалева Т.Е., Белокриницкая Т.Е., Федосеева Т.А., Терешков П.П. // Сибирский мед. журнал. – 2008. – № 1. – С. 41–43
 52. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. М: Мир, – 2000. – С. 1-247
 53. Vezzani A, Moneta D, Richichi C, Aliprandi M, Burrows SJ, Ravizza T: Functional role of inflammatory cytokines and anti-inflammatory molecules in seizures and epileptogenesis. *Epilepsia*, 2002, 43, 30–35
 54. Haspolat B, Baysal Y, Duman Ö, Çopkun M, Tosun Ö, Yeđin O: Interleukin-1_γ, interleukin-1_α, and interleukin-1Ra polymorphisms in febrile seizures. *J Child Neurol*, 2005, 20, 565–568
 55. Сумная Д.Б. Способ прогнозирования возникновения воспалительных осложнений в остром периоде черепно-мозговой травмы // Известия Челябинского научного центра. – № 3 (20). – 2003. – С. 32-35
 56. Szelenyi J., Kiss J.P., Vizi E.S. // *Neuroimmunol.* – 2000. – 103. – P. 34-40
 57. Закарян А.В., Казарян Г.З., Закарян Г.В., Мелконян М.М., Овсепян Л.М. Содержание цитокинов и обмен ганглиозидов при экспериментальной отеке мозга // Биомедицинская химия. – 2011. – Т. 57. – № 4. – С. 455-460
 58. Андреева Т.А. Сравнительное действие иммуотропных препаратов на развитие отека-набухания головного мозга: автореф. ... к.м.н.: 2000. – Смоленск. – 21 с
 59. Андреева Т.А., Платонов И.А. Участие иммунной системы в патогенезе и фармакотерапии отека-набухания головного мозга // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – № 4. – Т. XIII. С. 25-56
 60. Володин Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии. – М., 2004. – 446 с. Алексеев Н.А. Гематология и иммунология детского возраста. – 2009. – 50 с
 61. Brandtzaeg P. The mucosal immune system and its integration with the mammary glands // *J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 156 (Suppl. 2). – P. S8-15.
 62. Scurlock A.M., Vickery B.P., Hourihane J.O., Burks A.W. Pediatric food allergy and mucosal tolerance // *Mucosal Immunology*. – 2010. – Vol. 3. – P. 345-354
 63. Nimmerjahn F, Ravetch J.V. Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin // *Annu. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 513-533
 64. Скворцова В.И., Шерстнев В.В., Константинова И.А., Груднев М.А. Иммунопатология // Журн. неврологии и психиатрии. – 2005. – № 3. – С. 48–51
 65. Рабсон А., Ройт А. Основы медицинской иммунологии. – М.: Мир, 2006. – 320 с. Ярылин А. А. Иммунология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
 66. Тотолян Н.А., Скоромец А.А. // Ж. неврол. и психиат. – 2004. – Т 104. № 9. – С. 23-31
 67. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. – 2000. С. 27-29
 68. Aicardi J. Epilepsy in children. – 1996. – 555 p
 69. Marchi N, Granata T, Janigro D. Inflammatory pathways of seizure disorders. *Trends Neurosci.* 2014. 37(2):55-65. Doi: 10.1016
 70. Bektaş Ö, Jacobson L, Tutkak H, Karagöl S, Lang B, Clover L, Vincent A, Deda G. Epilepsy and autoimmunity in pediatric patients. *Neuropediatrics.* 2015 Feb;46(1):13-9. doi: 10.1055/s-0034-1389895. Epub 2014 Oct 7.
 71. Errichiello L, Perruolo G, Pascarella A, Formisano P, Minetti C, Striano S, Zara F, Striano P. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD) in focal and generalized epilepsy: A study on 233 patients. *J Neuroimmunol.* 2009 Jun 25;211(1-2):120-3. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.04.010. Epub 2009 May 9.
 72. Holzer FJ, Seck M, Korff CM. Autoimmunity and inflammation in status epilepticus: from concepts to therapies. *Expert Rev Neurother.* 2014 Oct;14(10):1181-202. doi: 10.1586/14737175.2014.956457. Epub 2014 Sep 9.
 73. Majoie H.J., Rijkers K., Berfelo M.W., Hulsman J.A., Myint A, Schwarz M., Vles J.S. Vagus nerve stimulation in refractory epilepsy: effects on pro- and anti-inflammatory cytokines in peripheral blood // *Neuroimmunomodulation.* – 2011. – 18(1):52-6. p. 1159
 74. Auvin S, Sankar R. Inflammation, epilepsy, and anti-inflammatory therapies. // *Epilepsia.* – 2005. – 46. – P.1724-1743
 75. Mackay M.T., Weiss S.K., Adams-Webber T, Ashwal S., Stephens D., Ballaban-Gill K., et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society // *Neurology.* – 2004. – Vol. 62. – P. 1668-1681
 76. Rogawski M.A, Reddy D.S. Neurosteroids and infantile spasms: the deoxycorticosterone hypothesis // *Int Rev Neurobio.* – № 1. – 2002. – Vol. 49. – P. 199–219
 77. Mackay M. T., Weiss S. K., Adams-Webber T, Ashwal S., Stephens D., Ballaban-Gill K., et al. (2004). Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 62 1668–1681. 10.1212/01.WNL.0000127773.72699.C8
 78. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A.T. et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies // *Epilepsia.* – 2010. – Vol. 51 (6). – P. 941-1106
 79. Hermann B.P, Jones J.E., Jackson D.C., Seidenberg M. Starting at the beginning: the neuropsychological status of children with new-onset epilepsies // *Epileptic Disord.* – 2012. – Vol. 14. – P. 1684-1694.
 80. Ramm-Petersen A., Selmer K.K., Nakken K.O. Glucose transporter protein type 1 (GLUT-1) deficiency syndrome // *Tidsskr Nor Laegeforen.* – 2011. – Vol. 6. – P. 828-831



ТҮЙІНДЕМЕ

Д.Н. Аяганов (Ph.D.)

Х.А. Ясауи атындағы ХҚТУ, Түркістан қ., Қазақстан Республикасы

БАЛАЛАРДАҒЫ РЕЗИСТЕНТТІ ЭПИЛЕПСИЯНЫҢ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЯЛЫҚ СИПАТТАМАСЫ

Бұл мақалада эпилепсия кезіндегі емдеу шараларына резистенттіліктің ерте анықталуының маңыздылығы әдебиетке шолу көрінісінде маңызы көрсетілген. Дүние жүзіндегі жетекші ғылыми орталықтардың зерттеу нәтижелері көрсетілген,

эпилепсияның патогенезіне иммунологиялық бұзылыстары қырынан келген.

Негізгі сөздер: Резистентті эпилепсия, эпилептикалық энцефалопатия, цитокиндер, балалар.

SUMMARY

D.N. Ayaganov (Ph.D.)

Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Republic of Kazakhstan

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF DRUG-RESISTANT FORMS OF EPILEPSY AMONG CHILDREN

Relevance of early diagnostics and resistance to therapy at epilepsy in the form of the review of diagnostics and treatment of data of groups of diseases is presented in article. Results of researches of the leading world clinics are reflected, in this question the

special attention is paid to an epilepsy pathogenesis from the point of view of immunologic disturbances.

Key words: Resistant epilepsy, epileptic encephalopathy, cytokines, children.