

## ЛИТЕРАТУРА

1. Болдырев А.И. Эпилепсия у взрослых.—М., 1971.
2. Вейн А.М., Хехт К. Сон человека. Физиология и патология.—М., 1989.
3. Гольбин А.Ц. Патологический сон у детей.—Л., 1979.
4. Коровин А.М. Судорожные состояния у детей.—Л., 1984.
5. Кравцов Ю.И., Малов А.Г. //Журн. невропатол. и психиатр.—1994.—С.40—44.
6. Малов А.Г. Клинико-электрофизиологический анализ нарушений сна и бодрствования при височной эпилепсии у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.—Пермь, 1992.
7. Мирidonов В.Т. //Пароксизмальные состояния у детей.—Пермь, 1989.
8. Нарушения сна в детском возрасте: Метод. рекомендации /Р.Г.Биниауришвили, С.Б.Шварков.—М., 1980.

9. Эпилепсия детского возраста: Учебно-метод. пособие /Ю.И.Кравцов, В.Т.Миридонов, Г.С.Корж и др.—Пермь, 1987.

10. Яхно Н.Н., Вейн А.М. //Клиническая медицина.—1979.—№ 9.—С.87—93.

11. Association of Sleep Disorders Centers: Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders. Edition I. //Sleep.—1979.—Vol.2.—P.1—137.

12. Cadhillac J. Sleep and Epilepsy.—N.-J., 1982.

13. Guilleminault C., Silvestri R. Sleep and Epilepsy.—N.-Y., 1982.

14. Shouse M.N. Sleep and its disorders in children.—N.-Y., 1987.

Поступила 15.02.97.



УДК 616.853—039.31—053.2+57.083.3

*В.И.Гузева*

## О НЕЙРОИММУННЫХ МЕХАНИЗМАХ ПАТОГЕНЕЗА И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПАРОКСИЗМОВ У ДЕТЕЙ

*Санкт-Петербургская государственная педиатрическая академия*

**Р е ф е р а т.** Приведены результаты иммунологических исследований уровня антител к галактоцереброзидам (ГАЛЦ) у детей с пароксизмальными расстройствами сознания различной тяжести и у детей контрольной группы, а также у матерей больных и здоровых детей. Установлено, что уровень антител к ГАЛЦ коррелирует с тяжестью течения эпилептических пароксизмов у детей. У всех детей с неэпилептическими пароксизмами титры антител к ГАЛЦ совпадают с возрастными контрольными данными. Диагностически значимые титры антител к ГАЛЦ отсутствуют у всех женщин, дети которых страдают как неэпилептическими, так и доброкачественно протекающими эпилептическими пароксизмами. Полученные результаты в комплексе с клинико-биохимическими данными позволяют осуществлять раннюю диагностику тяжелых форм эпилептических пароксизмов у детей, прогнозировать течение заболевания и способствуют своевременному назначению патогенетического лечения.

*В.И.Гузева*

### БАЛАЛАРДА ЗЫЯНДАШ ПАРОКСИЗМАЛАРНЫҢ КӨЧЭЮЕ ҺӘМ ПАТОГЕНЕЗНЫҢ НЕЙРОИММУН МЕХАНИЗМЫ ТУРЫНДА

Пароксизмаль аңнары бозылу дәрәжәсе төрле авырлыктагы һәм контроль группадагы балаларда, шулай ук авырчы һәм саламәт балаларның эңиләрен антигәнчекләренә галактоцереброзидларга (ГАЛЦ) тигезлегенә иммунологик тикшеренүләре нәтижәләре китерелә. Балаларда зыяндаш пароксизмалары барышының авырлыгы антигәнчекләренә ГАЛЦларга тигезлеге белән бәйлә булуы раслана. Зыяндашсыз пароксизмалы барлык балалардагы антигәнчекләренә ГАЛЦка титрлары яшкә бәйлә контроль мәгълуматлар белән тәңгәл киләләр. Антигәнчекләренә диагностика өчен әһәмиятле титрлары балалары зыяндашсыз һәм зарарсыз узучан зыяндашлы пароксизмалар белән азаллаучы хатын-кызларның һәм мәсәндә дүкәлге белән. Алынган нәтижәләр клиник-биохимик мәгълуматлар белән берлектә балаларда зыяндаш пароксизмаларның авыр формасына алдан диагноз куярга, чирнең барышы билгеләргә мөмкинлек бирәләр һәм патогенетик дәвану үз вакытында билгеләргә ярдәм итәләр.

*V.I.Guzeva*

### ON NEUROIMMUNE MECHANISMS OF PATHOGENESIS OF EPILEPTIC PAROXISMS IN CHILDREN

Results of immunological investigation of antibody level to galactocerebroside in children with paroxysmal disturbances of consciousness of different severity and in children of control group, as well as in mothers of the ill and healthy children are presented. It has been determined that level of antibodies related to galactocerebroside correlates with the severity of the course of epileptic paroxysms in children. In all children with nonepileptic paroxysms titers of antibodies related to galactocerebroside coincide with age-dependent estimated data. Titers of antibodies related to galactocerebroside of diagnostic value are absent in all the women whose children suffer from nonepileptic as well as benign epileptic paroxysms. The obtained results in conjunction with clinical biochemical findings allow to carry out early diagnosis of severe forms of epileptic paroxysms in children, to prognose the course of disease and promote to timely administration of pathogenetic treatment.

**В** последние годы все более обоснованно высказывается предположение об аутоиммунной природе эпилепсии и эпилептических синдромов [1, 2, 3]. Правомерность этого подтверждается выявлением у больных эпилепсией аутоантител к нейроантигенам в крови и нарушением у них функции гематоэнцефалического барьера [4].

Одним из компонентов миелина, как известно, является гликолипидный антиген клеточных мембран олигодендроцитов — галактоцереброзид (ГалЦ), специфический компонент мембран миелина и клеток, продуцирующих миелин (олигодендроцитов — в центральной нервной системе и лимфоцитов —

в периферической нервной системе). Выявление аутоантител к этому антигену может использоваться как для диагностики повреждения клеточных структур ткани мозга, так и для оценки выраженности аутоиммунитизации у детей и взрослых к антигенам нервной ткани [5, 6]. В последнем случае уровень антител к специфическим антигенам мозга, в частности к ГалЦ, у здоровых детей в разные возрастные периоды может значительно отличаться. Это предположение основано на данных литературы о широкой вариабельности показателей гуморального и клеточного иммунитета у здоровых детей разного возраста [7, 8].

Не менее актуальной является диагностика нарушений иммунной системы у детей, считающихся практически здоровыми. Вполне вероятно, что "скрытые", "латентные" иммунологические расстройства могут служить одним из факторов риска развития церебральных осложнений на фоне инфекций, после черепно-мозговых травм, прививок и т.д. [9].

В настоящее время уровень антител к ГалЦ изучен у здоровых и больных взрослых людей [5], а также у небольшого числа здоровых детей, сведения о которых представлены без анализа для каждого возрастного периода [6].

Для обнаружения аутоантител к галактоцереброзидам в сыворотке крови и ликворе был использован модифицированный метод реакции связывания комплемента, предложенный О.С.Луцаковой и Н.П.Тарановой [10]. В качестве антигена в реакции применяли липидную суспензию экстракта мозга быка. Постановку РСК проводили в стандартных полистироловых панелях. В отдельной панели подбирали рабочую дозу комплемента путем инкубации серии разведений комплемента с суспензией антигена и веронал-мединалового буфера рН 7,4 (все компоненты по 0,02 мл) в течение 45 минут в суховоздушном термостате при 37° С. Затем во все лунки панели добавляли по 0,04 мл гемолитической смеси (равные объемы 0,8% суспензии эритроцитов барана и разведенной гемолитической сыворотки), проводили инкубацию в течение 5 минут при температуре 40° С на водяной бане и визуально учитывали результат с 80—100% гемолиза. Рабочее разведение комплемента для последующего исследования сыворотки больных в РСК устанавливали по предпоследней лунке с полным гемолизом.

Исследуемую сыворотку и ликвор прогревали на водяной бане при температуре 56° С в течение 30 минут для инактивации эндогенного комплемента. Затем готовили серию двукратных разведений на веронал-мединаловом буфере в 0,002 мл в лунках панели. Во все лунки добавляли по 0,04 мл свежеприготовленной смеси, равной по объему суспензии, ГалЦ антигена и рабочего разведения комплемента. На этой же панели располагали контрольные растворы антигена (0,04 мл смеси

с 0,02 мл буфера) и сыворотки (по 0,02 мл сыворотки в разведении 1:8 и комплемента в рабочем разведении). Затем панель помещали в суховоздушный термостат при температуре 37° С на 45 минут. После этого во все лунки добавляли по 0,04 мл гемолитической смеси и проводили инкубацию при температуре 40° С на водяной бане до полного гемолиза (около 5 минут) в контрольных лунках. Все результаты учитывали по полному гемолизу в лунках с исследуемой сывороткой. Разведение сыворотки и ликвора, при котором наблюдался полный гемолиз эритроцитов, принимали за титр аутоантител.

В качестве референс-сыворотки использовали лиофилизированную сыворотку кроликов, иммунизированных очищенными ГалЦ, титр которой по РСК составлял 1:64—1:128. Серию разведений референс-сыворотки обрабатывали вместе с сывороткой больных в той же панели.

В качестве контрольной группы нами обследованы 206 человек (14 женщин в межродовом периоде, 12 родильниц и 180 детей в возрасте от 4 дней до 3 лет). По данным анамнеза и клинического осмотра, у этих лиц не было каких-либо отклонений со стороны нервной системы, и на момент обследования все они считались соматически здоровыми.

Результаты обследования показали, что у здоровых женщин в межродовом периоде аутоантитела к ГалЦ либо не выявляются, либо обнаруживаются в очень низких титрах (до 1:4), не превышающих верхнюю границу нормы, ранее установленную для здоровых взрослых [11]. В то же время у всех женщин в послеродовом периоде и у их новорожденных обнаруживаются аутоантитела к ГалЦ в высоких титрах — от 1:32 до 1:512. Эти данные позволяют предположить, что аутоантитела к ГалЦ у новорожденных появляются вследствие их трансплантарного переноса из крови матери. Наличие антител к ГалЦ у новорожденных нельзя отнести за счет их продукции собственной иммунной системой плода, так как при нормальном течении внутриутробного периода продукция антител В-клетками вообще отсутствует [12].

Выявление высокого уровня аутоантител к специфическому антигену нервной ткани у практически здоровых женщин в послеродовом периоде и у здоровых новорожденных является совершенно новым, неожиданным фактом, поскольку у здоровых взрослых людей антитела с такими титрами обычно не обнаруживаются [5, 11, 13]. Это можно объяснить, по-видимому, активацией адаптационно-защитных механизмов, возникающих вследствие гибели части клеток нервной ткани плода в ходе ее интенсивной дифференцировки в последние месяцы внутриутробного периода [7].

Интерес представляло также изучение динамики изменения уровня антител к ГалЦ в

сыворотке крови здоровых детей в зависимости от возраста. Установлено, в частности, что уровень антител у большинства здоровых детей резко снижается уже в первые 3 месяца жизни. Титры антител к ГалЦ 1:16 составляют у них только 13,3%, титры 1:32 — 3,3%, а более высокие титры не выявляются совсем. К шестимесячному возрасту титры антител к ГалЦ приближаются у здоровых детей к границе нормы взрослых.

У большинства части детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет титры антител, превышающие норму взрослых, не обнаруживаются, и лишь примерно у 12% детей к 2-3 годам выявляются титры антител, которые в 2 раза выше нормы взрослых и поэтому не считаются диагностически значимыми.

Таким образом, наличие антител к гликолипидному антигену мозга (ГалЦ) у здоровых новорожденных, как и элиминация антител в течение первого года жизни являются вполне закономерными и должны учитываться при использовании показателей противогалактоцереброзидных аутоантител в качестве диагностического теста, подтверждающего повреждение клеточных структур нервной ткани при различных поражениях нервной системы. Не исключено также, что способность антител фиксироваться на мембранах олигодендроцитов, нарушая тем самым нейрон-глиальные взаимоотношения [10, 13, 14], вносит свой вклад в развитие заболеваний нервной системы, в том числе и в патогенез судорожных состояний в раннем детском возрасте.

Значительная роль аутоагрессии в патогенезе эпилепсии, особенно ее злокачественных форм у детей, подтверждена некоторыми иммунологическими исследованиями [2, 3, 15, 16, 17, 18, 19], которые нередко проводились с использованием не строго специфических для нервной ткани методик. Кроме того, полученные результаты не сопоставлялись у больных с разными формами заболевания и с иммунологическими показателями у матерей.

Нами проведено обследование 162 детей с эпилептическими и неэпилептическими пароксизмами и 102 матерей больных детей на наличие аутоантител к ГалЦ. Группа больных с эпилептическими пароксизмами состояла из 150 детей: у 33 из них была эпилепсия, у 103 — эпилептические синдромы, у 14 — эпилептические реакции. Обследованы 12 детей с неэпилептическими судорогами. У 90 матерей дети страдали эпилептическими припадками (у 13 — эпилепсия, у 70 — эпилептические синдромы, у 7 — эпилептические реакции), у 12 — неэпилептическими судорогами. Как и ранее, при анализе результатов иммунологических исследований в качестве диагностически значимых титров антител принимались такие значения, которые превышали контрольные данные в 4 и более раз.

При анализе данных о наличии аутоантител к ГалЦ в сыворотке крови у больных

с эпилептическими пароксизмами установлено, что у 33,3% из них этот показатель соответствовал отвечающим возрасту контрольным цифрам, а у 66,7% детей выявлены диагностически значимые титры. Среди последних в возрасте до одного года было 29% детей, от одного года до 2 лет — 14% и старше 2 лет — 57%. Диагностически значимые титры аутоантител к ГалЦ чаще выявлялись у больных с эпилептическими синдромами (80,6%), чем с эпилепсией (57,6%) и эпилептической реакцией (35,7%). У всех детей с неэпилептическими пароксизмами титры антител к ГалЦ совпадали с возрастными контрольными данными или их увеличение не имело диагностического значения.

У 94 детей с эпилептическими пароксизмами состояние иммунной системы оценивали в динамике, причем повторно титр антител к ГалЦ определяли через 3—4 недели после первого исследования. У 40 (42,6%) из этих детей при первом обследовании титры антител соответствовали возрастной норме, при повторном — оставались нормальными у 36 (90%); у 4 (10%) детей выявлены диагностически значимые титры. Первое исследование показало диагностически значимые титры у 54 (57,4%) детей, повторное — их нормализацию у 16 (29,7%) детей с клинической ремиссией. У 38 (79,4%) больных диагностически значимые титры сохранялись. Снижение диагностически значимых титров аутоантител наблюдалось у 75% больных, получавших гормональное лечение.

У детей с неэпилептическими пароксизмами ни при первом, ни при повторном исследовании диагностически значимых титров антител к ГалЦ не выявлено.

Полученные данные свидетельствуют о наличии серьезных нарушений в иммунной системе у детей с эпилептическими пароксизмами, причем наиболее отчетливо они выражены у больных с эпилептическими синдромами. По всей видимости, тяжесть и прогрессивность течения заболевания во многом определяются длительностью процесса развития иммунологических изменений и степенью их необратимости.

Состояние иммунной системы матери может существенно влиять как на формирование иммунной системы у ребенка, так и на ее функционирование в течение длительного периода жизни [7, 20]. Именно поэтому интерес представляло изучение уровня антител к ГалЦ не только у детей с различными пароксизмальными расстройствами сознания, но и у их матерей.

Изучение уровня антител к ГалЦ у матерей, чьи дети страдали пароксизмальными расстройствами сознания, показало, что диагностически значимые титры отсутствовали у всех женщин, имевших детей с неэпилептическими пароксизмами, и у 29 (32,2%) матерей, у чьих детей эпилептические пароксизмы

протекали более доброкачественно. У 61 (67,8%) матери выявлены диагностически значимые титры аутоантител к ГалЦ. У детей этих матерей в 85,2% случаев установлены эпилептические синдромы, в 11,5% — эпилепсия, в 3,3% — эпилептические реакции, и заболевания у них протекали значительно тяжелее, чем у других детей с аналогичным диагнозом. Детей с синдромом Веста, например, имели 42 (68,9%) матери, с синдромом Леннокса—Гасто — 5 (8,2%) матерей.

Таким образом, выявленные изменения в иммунной системе у матерей коррелируют с тяжестью течения заболевания у их детей. Это связано, вероятно, с таким влиянием иммунной системы организма матери на плод, которое в периоде новорожденности препятствует катаболизму антител, а в дальнейшем способствует стимуляции процессов сенсибилизации к собственной нервной ткани.

Полученные результаты не только подтверждают важную роль иммунной системы в патогенезе тяжелых форм эпилептических пароксизмов у детей раннего возраста, но и позволяют в комплексе с клинико-биохимическими данными осуществлять их раннюю диагностику, прогнозировать течение заболевания и способствовать своевременному назначению патогенетического, в частности, иммунокорректирующего лечения.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Крыжановский Г.Н. Генераторные, детерминантные и системные механизмы расстройств центральной нервной системы //Журн. невропатол. и психиатр.—1990.—Т.90.—Вып.10.—С.3—10.
2. Семенов С.Ф., Феготов Д.Д., Чуприков А.П. Сенсибилизация и аутоенсибилизация организма как фактора этиопатогенеза эпилепсии //Вопросы эпилепсии.—Киев, 1969.—Т.1.

3. Семенов С.Ф., Назаров К.Н., Чуприков А.П. Аутоиммунные процессы при врожденных энцефалопатиях, эпилепсия и шизофрении.—М., 1973.

4. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера /Пер.с англ.—М., 1983.

5. Лейкин И.Б. Клинические, патогенетические и социальные аспекты ишемических нарушений спинномозгового кровообращения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.—Л., 1990.

6. Таранова Н.П., Лучакова О.С., Бурякова А.В. //Журн. невропатол. и психиатр.—1989.—Т.89.—Вып.7.—С.27—31.

7. Милер И. Иммуниетет плода человека и новорожденного //Физиология и патология новорожденных детей.—Прага, 1986.

8. Петров Р.В. Иммунология.—М., 1987.

9. Харш С.М. Значение HLA фенотипа для прогнозирования клинико-иммунологических особенностей вакцинального процесса у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.—Л., 1990.

10. Лучакова О.С., Таранова Н.П. //Бюлл.экспер.биол.—1987.—Т.104.—№ 12.—С.43—48

11. Лучакова О.С. Церебротриды нервной ткани и антител к ним в эксперименте и клинике: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.—Л., 1988.

12. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология детского возраста.—Л., 1977.

13. Таранова Н.П., Курчик О.С. //Журн. невропатол. и психиатр.—1985.—Т.85—Вып.12.—С.1863—1872.

14. Абрамов В.В. Взаимодействие иммунной и нервной систем.—Новосибирск, 1988.

15. Попова Н.Н., Амадян М.Г., Уманская Р.М. //Журн. невропатол. и психиатр.—1975.—Т.75.—Вып.8.—С.1194.

16. Штарк М.Б., Шевчук Е.В., Вязовой В.В. //Бюлл.экспер.биол.—1977.—№ 8.—С.158—160.

17. Heyer R., Hamann J., Offner G., Uebbing G. Die myoklonische Encephalopathie im Kindesalter//Mschr. Kinderheit.—1977.—Ed.125.—№ 6.—S.640—645.

18. Karpiak S.E., Serokoss M., Rapport M.M. //Brain Res.—1976.—Vol.102.—P.313—321.

19. Karpiak S.E., Mahadik S.P., Graf L., Rapport M.M. //Epilepsia.—1981.—Vol.22.—P.189—196.

20. Шабалов Н.П., Шабалова Н.Н. //Вопр. охр. мат.—1987.—№ 11.—С.68—72.

Поступила 15.01.97.



УДК 616.853.5—085.213+616.831—07

**А.Ю.Савченко, В.В.Семченко**

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА, ПРОТЕКАЮЩИХ С СУДОРОЖНЫМ СИНДРОМОМ, НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛАМИКТАЛОМ**

*Омская государственная медицинская академия*

*А.Ю.Савченко, В.В.Семченко*

**КӨЗЭН ЖЫБЕРУ БЕЛЭН БАРУЧЫ БАШ МИЕ ШЕШЛӘРЕН ЛАМИКТА БЕЛЭН ДЭВАЛАГАҢДА МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬ ТИКШЕРЕНУЛӘР**

Зыяндаш белән азапланучы нейроэктодермаль шешле авыруларның баш миендә деструктив, репаратив, компенсатор процессларның формалашуына тәэсир итүче факторлар карала. Озакка сузылган клиник күзәтүләр, авыруның төрле баскычларындагы компьютер-томография