

Х.А. Расулова¹, Р.Б. Азизова²

¹ Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан

² Ташкентская медицинская академия, Узбекистан

Естественные нейротропные аутоантитела в сыворотке крови больных, страдающих эпилепсией

Цель исследования: определить концентрацию естественных нейротропных аутоантител в сыворотке крови больных с идиопатической и симптоматической эпилепсией. **Пациенты и методы:** обследованы 43 больных эпилепсией (27 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 16 до 70 лет (средний возраст 43,1±1,02 года), из них 11 с идиопатической эпилепсией (группа I) и 32 с симптоматической эпилепсией (группа II). Методом твердофазного иммуноферментного анализа и оригинальной идиотип-антиидиотипической тест-системы «ЭЛИ-N-Тест» (Россия) в сыворотке крови всех обследуемых было оценено содержание аутоантител (аАТ) к белкам-антигенам мозга (NF-200, GFAP, ОБМ и S100β) и рецепторам нейромедиаторов (глутаматные, ГАМК, дофаминовые, серотониновые и холинорецепторы). **Результаты:** все группы больных эпилепсией отличались от контрольной группы как по индивидуальному уровню, так и по степени разброса изученных иммунологических показателей. Отмечено увеличение степени разброса показателей сывороточного содержания нейротропных аАТ к NF-200, GFAP, ОБМ и S100β, а также к рецепторам нейромедиаторов (Глу-Р, ГАМК-Р, Доф-Р, Сер-Р и Хол-Р). При этом характер иммунных нарушений зависел от формы и степени тяжести эпилепсии. **Выводы:** в патогенезе эпилепсии присутствуют аутоиммунные процессы. Степень и длительность повышения концентрации нейротропных аАТ имеют прогностическое значение для оценки степени тяжести течения эпилепсии, что может послужить дополнительным критерием в комплексной диагностике эпилепсии и своевременной коррекции схемы лечения.

Ключевые слова: эпилепсия, естественные аутоантитела, мозговые белки-антигены, нейромедиаторы. (Вестник РАМН. 2014; 5–6: 111–116)

111

Введение

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, эпилепсия является одним из самых распространенных заболеваний нервной системы. Эпилепсия — это хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся спонтанными приступами нарушений двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных или психических функций, возникающих вследствие чрезмерных нейронных разрядов [1]. Данная патология является серьезной медико-социальной

проблемой в связи с ее высокой распространенностью во всех возрастных группах населения. Показатель заболеваемости по миру колеблется в пределах 40–70 человек на 100 тыс. населения [2], в Российской Федерации — 130–560 человек на 100 тыс. населения [3], а по Республике Узбекистан — 87,2 на 100 тыс. [4]. Экстраполируя общеизвестные цифры по распространенности эпилепсии в популяции (0,8–1,0%) на население Узбекистана, Б.Г. Гафуров и соавт. (2011) отмечают порядка 35–40 тыс. случаев эпилепсии в год. Однако реальная численность больных эпилепсией составляет

Kh.A. Rasulova¹, R.B. Azizova²

¹ Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan

² Tashkent Medical Academy, Uzbekistan

Natural Neurotropic Autoantibodies in Blood Serum of Epilepsy Patients

Background: The purpose of research was to determine the level of natural neurotropic autoantibodies in blood serum of patients with idiopathic and symptomatic epilepsies. **Patients and methods:** 43 epilepsy patients (27 males and 16 females) at the age of from 16 till 70 years (average age 43,1±1,02 years) were studied — 11 patients with idiopathic epilepsy (group I) and 32 patients with symptomatic epilepsy (group II). By the method of immunoenzymatic analysis and original idiotyp-antiidiotyp test-system ELI-N-Test (Russia) in blood serum of the patients the levels of autoantibodies (aAB) to brain proteins-antigens (NF-200, GFAP, MBP and S100β) and to receptors of neuromediators (glutamate, GABA, dopamine, serotonin and choline-receptors) were determined. **Results:** All groups of epilepsy patients differed from control group by as individual levels, as degree of deviations of the studied immunological parameters. Serum levels of neurotropic aAB to NF-200, GFAP, MBP and S100β, as well as to receptors of neuromediators (glutamate, GABA, dopamine, serotonin and choline-receptors) were noted to increase. The features of immune disturbances depended on the form and severity of epilepsy. **Conclusion:** Autoimmune processes have the certain place in the pathogenesis of epilepsy. The degree and duration of increase in the levels of neurotropic aAB have the prognostic significance for the evaluation severity degree of epilepsy course that could be an additional criterion in the integrated diagnosis and timely correction of treatment for epilepsy.

Key words: Epilepsy, natural autoantibodies, brain proteins-antigens, neuromediators.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 5–6: 111–116)

около 250–280 тыс. человек, из которых почти половина — это дети и подростки [5]. Необходимо отметить, что увеличение числа больных эпилепсией в основном связано с успехами в диагностике, лечении и, что немаловажно, снижении стигматизации [6].

Механизмы эпилептогенеза, ведущие к возникновению взрывчатой, синхронизированной активности нейронов, служат предметом изучения многие десятилетия. Многочисленные исследования, свидетельствующие о взаимосвязи эпилепсии с иммунологической дезорганизацией, позволяют отнести эпилепсию к группе иммунозависимых заболеваний с прогрессивным течением. Иммунологические аспекты патогенеза эпилепсии являются одной из интригующих проблем нейроиммунопатологии [4, 7–11].

Иммунологические исследования последних лет касаются в основном продукции аутоантител (аАТ) к глутаматным AMPA-рецепторам нервных клеток при эпилепсии; показана целесообразность определения концентрации этих сывороточных аАТ для диагностики и изучения патогенеза этого заболевания [12–16]. Дискутируется вопрос о возможной роли аАТ к глутаматным AMPA-рецепторам в прогнозе течения заболевания и, что особенно важно, в развитии фармакорезистентности [9, 10, 13]. В последние годы пристальное внимание уделяют изучению влияния дисбаланса медиаторного метаболизма (а именно возбуждающего нейромедиатора глутамата и тормозного ГАМК) на тяжесть течения эпилептического процесса. При этом глутамату придают более существенную роль в процессах возбуждения и формирования эпилептогенного очага [12, 15, 16].

В исследованиях последних лет выявили изменение содержания сывороточных первичных (идиотипических) аАТ и их «функциональных противовесов» — антиидиотипических аАТ (АИАТ) к ряду нейроспецифических антигенов мозга у больных эпилепсией, указывающее на возможность повреждения нейроглии [17–19]. Изучение аАТ к глиоспецифическим белкам важно для понимания механизмов повреждения при эпилепсии астроцитарной глии и гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), а также совершенствования способов лечения этого заболевания [13, 15]. Однако патогенетическая роль и диагностическая значимость аАТ к белкам мозга и рецепторам нейромедиаторов нуждаются в дальнейшем изучении.

Цель исследования: определить концентрацию естественных нейротропных аутоантител в сыворотке крови больных с идиопатической и симптоматической эпилепсией.

Пациенты и методы

Участники исследования

В проспективное исследование вошли 43 больных эпилепсией (27 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 16 до 70 лет (средний возраст $43,1 \pm 1,02$ года). Из них у 11 больных была диагностирована идиопатическая (группа I), у 32 пациентов — симптоматическая эпилепсия (группа II). Все пациенты прошли тщательный предварительный анамнестический и клинический отбор, который осуществляли методом стратифицированной рандомизации с использованием критериев включения и исключения.

Критерии включения:

- взрослые;
- эпилептические припадки на момент госпитализации или в анамнезе;

- идиопатическая и симптоматическая эпилепсия.

Критерии исключения:

- дети;
- криптогенная эпилепсия;
- псевдоэпилептические припадки;
- психогенные реакции, конверсионные припадки (истерия).

Объем исследования включал: клиническое неврологическое обследование, исследование соматического статуса, нейропсихологическое тестирование высших корковых функций, нейрофизиологическое обследование (электроэнцефалография), лабораторные методики (клинический анализ крови, биохимическое исследование крови, анализ иммунного статуса), функциональные методы исследования (электро- и эхокардиография), нейрорадиологические методы исследования (магнитно-резонансная или компьютерная томография головного мозга).

Тип приступов определяли согласно Международной классификации эпилептических приступов (1981). Диагноз эпилепсии ставили в соответствии с Международной классификацией эпилепсии (ILAE, 1989, 2001) [20, 21].

Методы исследования

С помощью твердофазного иммуноферментного анализа и оригинальной идиотип-антиидиотипической тест-системы «ЭЛИ-Н-Тест» (Россия) в сыворотке крови всех обследуемых определяли концентрацию нейротропных аАТ класса G к антигенным компонентам NF-200 (специфический белок аксонов), GFAP (мозгоспецифический глиальный фибриллярный кислый белок, образующий промежуточные филаменты системы цитоскелета астроцитов), ОБМ (основной белок миелиновых оболочек аксонов) и S100 β (высокоспецифичный для нервной ткани представитель семейства Ca²⁺-связывающих белков, локализованный преимущественно в цитоплазме астроцитов), а также к рецепторам нейромедиаторов (глутаматные, ГАМК, дофаминовые, серотониновые и холинорецепторы). Выделение белков-нейроантигенов проводили по методу А.Б. Полетаева и соавт. [18]. За норму принимали значения иммунореактивности аАТ от 80 до 140 у.е., индекс иммунореактивности АТ₁/АИАТ₂ — от 0,8 до 1,2 [18, 19]. Результаты иммунологического исследования сравнивали с данными контрольной группы, в которую вошли 16 (6 мужчин и 10 женщин) клинически здоровых лиц в возрасте от 24 до 65 лет ($44,5 \pm 2,78$) лет.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов исследования проведен при помощи метода вариационной статистики с определением средней квадратической ошибки и 95% доверительного интервала (ДИ). Достоверность статистических различий оценивали с помощью критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При оценке результатов исследования установили, что обе группы больных отличались от контрольной группы как по значению, так и по степени разброса изученных иммунологических показателей, причем характер иммунных нарушений зависел от формы и степени тяжести эпилепсии. Так, по сравнению с контрольной группой, было выявлено достоверное ($p < 0,001$) увеличение степени разброса показателей сывороточно-

го содержания всех аАТ к белкам нервной ткани при общей тенденции к увеличению, что свидетельствует о неоднородности данной группы с точки зрения молекулярных механизмов развития причины возникновения эпилептических приступов и отражает течение заболевания, т.е. более тяжелые формы приступов сопровождаются усугублением нейроиммунной дисрегуляции [18]. По уровню реактивности наименьшее отличие от контрольной группы и между группами было выявлено по аАТ к GFAP (12,30±5,21; 10,11±4,71 и 3,58±5,44 усл.ед. соответственно группам I, II и контролю). Уровень реактивности аАТ к NF-200 во всех группах статистически значимо не отличался от такового в контрольной группе, хотя имелась тенденция к снижению в группе I (16,42±4,82 усл.ед.) по сравнению с контролем (18,58±4,04 усл.ед.) и группой II (23,82±4,44 усл.ед.). Отмечалось достоверное увеличение уровня реактивности аАТ к S100β во всех группах больных, больше при симптоматической эпилепсии (47,83±6,65 усл.ед.; $p=0,001$) по сравнению с контролем (23,17±6,11 усл.ед.) и группой II (39,63±8,04 усл.ед.). Наибольший разброс показателей реактивности был выявлен по уровню аАТ к ОБМ. Так, достоверное повышение титра аАТ к ОБМ наблюдали в группе II (11,94±3,08 усл.ед.; $p=0,001$), т.е. увеличение в 2,68 раза по сравнению с контролем (4,46±1,78 усл.ед.; $p=0,001$) и в 4,02 раза — при сравнении с группой I (2,97±2,73 усл.ед.; $p=0,001$), в которой было зарегистрировано уменьшение иммунореактивности аАТ к ОБМ в 1,5 раза (табл. 1).

По отклонениям иммунореактивности от индивидуального среднего уровня сывороточной реактивности нами было зафиксировано статистически незначимое снижение титра аАТ к глутаматным рецепторам (Глу-Р) в 1,92 раза в группе I (1,50±1,96 усл.ед.) и в 1,19 раза — в группе II (2,42±2,21 усл.ед.) по сравнению с контрольной группой (2,88±1,91 усл.ед.). Отмечено также достоверное повышение содержания аАТ к ГАМК-рецепторам (ГАМК-Р) в 2,11 раза в группе I (18,81±2,76 усл.ед.; $p \leq 0,01$) и 2,08 раза — в группе II (18,57±2,37 усл.ед.; $p \leq 0,01$), тогда как в контрольной группе оно составило 8,93±2,05 усл.ед. Аналогичное повышение аАТ было обнаружено к дофаминовым (Доф-Р) и серотониновым (Сер-Р) рецепторам: в 2,18 (16,05±1,86 усл.ед.; $p \leq 0,001$) и 3,04 раза (5,63±2,54 усл.ед.; $p \leq 0,01$) в группе I; в 2,19 (16,10±2,55 усл.ед.; $p \leq 0,01$) и 3,66 раза (8,65±2,36 усл.ед.; $p \leq 0,001$) в группе II, соответственно.

Статистически незначимые отклонения иммунореактивности аАТ были зарегистрированы по отношению к холинорецепторам (Хол-Р): снижение титра аАТ в 1,2 раза (16,97±6,58 усл.ед.) в группе I и повышение в 1,13 раза (23,03±4,24 усл.ед.) в группе II (см. табл. 1).

Таким образом, наибольшие отклонения иммунореактивности отмечены по уровню нейротропных аАТ к ОБМ с достоверным увеличением при симптоматической эпилепсии и уменьшением — при идиопатической. Аналогичная картина разброса иммунореактивности имела место по отношению к концентрации аАТ к NF-200. Обнаружено достоверное увеличение уровня реактивности аАТ во всех группах больных к S100β (статистически незначимо больше при симптоматической эпилепсии) и GFAP (статистически незначимо больше при идиопатической эпилепсии). В то же время при идиопатической эпилепсии установлены наибольшие отклонения иммунореактивности аАТ с тенденцией к достоверному повышению к ГАМК-Р, Доф-Р, Сер-Р и статистически незначимому снижению к Глу-Р и Хол-Р, а при симптоматической — повышение содержания аАТ к ГАМК-Р, Доф-Р, Сер-Р и Хол-Р и снижение только к Глу-Р. При этом разница между группами оказалась статистически незначимой (см. табл. 1).

Больные эпилепсией достоверно отличались от лиц контрольной группы по индивидуальному уровню почти всех аАТ к NF-200 ($p=0,001$), GFAP ($p=0,01$), S100β ($p=0,001$) и ОБМ ($p=0,01$) с тенденцией к увеличению их содержания. Так, нами отмечено достоверное увеличение уровня сывороточной иммунореактивности нейротропных аутоантител к NF-200 в 1,15 раза в группе I (84,22±10,86 усл.ед.; $p=0,01$) и 1,4 раза — в группе II (102,28±11,41 усл.ед.; $p=0,001$) по сравнению с контролем (72,88±6,83 усл.ед.) (табл. 2). Также зафиксировано повышение индивидуального уровня сывороточной иммунореактивности всех аАТ к рецепторам нейромедиаторов. Так, титры аАТ к Глу-Р повышались в 1,21 (69,30±8,36 усл.ед.) и 1,41 раза (80,88±8,76 усл.ед.; $p \leq 0,05$), к ГАМК-Р — в 1,08 (48,99±5,86 усл.ед.) и 1,32 раза (59,89±6,53 усл.ед.; $p \leq 0,05$), к Доф-Р — в 1,1 (51,75±6,54 усл.ед.) и 1,33 раза (62,36±6,43 усл.ед.; $p \leq 0,05$), к Сер-Р — в 1,11 (62,18±6,19 усл.ед.) и 1,24 раза (69,81±6,20 усл.ед.; $p \leq 0,05$), а также к Хол-Р — в 1,50 (50,83±4,93 усл.ед.; $p \leq 0,01$) и 1,63 раза (55,43±6,26 усл.ед.; $p \leq 0,01$) по сравнению с контрольной группой в I и II группе больных, соответственно. Наи-

Таблица 1. Отклонения иммунореактивности естественных нейротропных аутоантител при эпилепсии от индивидуального среднего уровня сывороточной реактивности ($M \pm m$), усл.ед.

Показатель	Группа I (n=11)	Группа II (n=32)	Контроль (n=16)
NF-200	16,42±4,82	23,82±4,44	18,58±4,04
GFAP	12,30±5,21	10,11±4,71	3,58±5,44
S100β	39,63±8,04	47,83±6,65*	23,17±6,11
ОБМ	2,97±2,73#	11,94±3,08*#	4,46±1,78
Глу-Р	1,50±1,96	2,42±2,21	2,88±1,91
ГАМК-Р	18,81±2,76*	18,57±2,37*	8,93±2,05
Доф-Р	16,05±1,86*	16,10±2,55*	7,36±1,73
Сер-Р	5,63±2,54*	8,65±2,36*	1,85±1,96
Хол-Р	16,97±6,58	23,03±4,24	20,42±1,92

Примечание (здесь и в табл. 2). * — результаты достоверны по сравнению с контролем, # — результаты достоверны при сравнении между группами больных; $p < 0,05$. NF-200 — специфический белок аксонов; GFAP — мозгоспецифический глиальный фибриллярный кислый белок, образующий промежуточные филаменты системы цитоскелета астроцитов; S100β — высокоспецифичный для нервной ткани представитель семейства Ca²⁺-связывающих белков, локализованный преимущественно в цитоплазме астроцитов; ОБМ — основной белок миелина, Глу-Р — глутаматный рецептор, ГАМК-Р — рецептор γ-аминомасляной кислоты, Доф-Р — дофаминовый рецептор, Сер-Р — серотониновый рецептор, Хол-Р — холинорецептор.

Таблица 2. Индивидуальный уровень сывороточной иммунореактивности естественных нейротропных аутоантител при эпилепсии (M±m), усл.ед.

Показатель	Группа I (n =11)	Группа II (n =32)	Контроль (n =16)
NF-200	84,22±10,86#	102,28±11,41*	72,88±6,83
GFAP	80,10±9,04*	88,57±9,49*	57,88±5,49
S100β	107,43±14,57*#	126,29±12,89*	77,47±7,32
ОБМ	70,78±6,55#	90,40±10,43*	58,76±5,36
Глу-Р	69,30±8,36	80,88±8,76*	57,19±4,77
ГАМК-Р	48,99±5,86	59,89±6,53*	45,38±4,77
Доф-Р	51,75±6,54	62,36±6,43*	46,94±4,79
Сер-Р	62,18±6,19	69,81±6,20*	56,16±4,49
Хол-Р	50,83±4,93*	55,43±6,26*	33,89±3,15

больший прирост концентрации всех аАТ к белкам мозга и рецепторам нейромедиаторов оказался статистически значимо выше в группе больных с симптоматической эпилепсией (см. табл. 2).

Обсуждение

При сравнении групп больных с последующей ремиссией и сохраняющимися припадками достоверно более высокий уровень аАТ ($p \leq 0,05$) имел место у пациентов, у которых не удалось достичь полного контроля припадков. По степени разброса показателей аАТ данные группы не различались, однако каждая из них достоверно отличалась большей степенью разброса показателей антител от группы контроля по всем аАТ ($p \leq 0,01$). Это свидетельствует о том, что с увеличением степени тяжести эпилепсии, в особенности при фармакорезистентной форме, уровень нейротропных аАТ имеет тенденцию к возрастанию. Нами было установлено, что с увеличением степени тяжести эпилепсии, особенно при фармакорезистентной форме, наиболее высокие уровни аАТ к белкам-антигенам и рецепторам нейромедиаторов были характерны для фармакорезистентных пациентов, причем вне зависимости от характера противоэпилептической терапии. Аналогичные результаты были опубликованы в работах А. Vincent и соавт. (1998), J. Peltola и соавт. (2000), Е. I. Gusev и соавт. (2006), И. В. Лусниковой (2008) [9, 11, 16, 22]. Вышеуказанное говорит о неоднородности данной группы с точки зрения молекулярных механизмов развития причины возникновения эпилептических приступов и отражает течение заболевания, т.е. более тяжелые формы приступов сопровождаются усугублением нейроиммунной дисрегуляции, что согласуется с данными А. В. Прохоровой [23]. Полученные данные позволяют предположить, что влияние длительности заболевания на уровень аАТ связано с участием белков мозга в механизмах аберрантной пластичности как одного из основных механизмов развития эпилепсии. Эти результаты согласуются с данными R. Mantegazza и соавт. [15].

Данные J.A. Aarli указывают на то, что нейротропные аАТ приводят к деполаризации клеточных мембран, тем самым усиливая спайковую активность клеток по данным электроэнцефалографии, что может свидетельствовать о нарушении глиальных отношений и их роли в патогенезе эпилепсии [24]. Выявленное нами повышение содержания аАТ к NF-200 в группе больных с эпилепсией свидетельствует о роли данного нейротрофина в регуляции процессов пластичности и о его биологической активности в отношении клеток иммунной системы при эпилепсии. Повышенное содержание аАТ к GFAP

может говорить о нарушении барьерной функции ГЭБ и значительных нейрональных потерях, т.к. данный белок является главным структурным компонентом промежуточных филаментов астроцитов. Можно предположить, что повышение титра аАТ к GFAP при длительном течении эпилепсии и максимальном числе эпилептических приступов — это следствие усиления экспрессии GFAP, обусловленного гиперактивацией астроглии, окружающей эпилептический фокус [25], а также отражение участия астроцитарной глии в механизмах аберрантной нейрональной пластичности, лежащей в основе эпилептогенеза [26]. Одновременное повышение концентрации аАТ к S100β свидетельствует об участии нейроиммунных механизмов в процессах аберрантной нейропластичности при эпилепсии. Достоверное повышение титра аАТ к ОБМ в сыровотке крови больных эпилепсией отражает наличие априорной сенсibilизации организма больных с эпилепсией к разным структурным белкам мозга. Вместе с тем уровень аАТ к ОБМ может быть чувствительным индикатором выраженности патологического процесса. ОБМ является представителем структурных белков, которому присущи нейротрофические свойства. Нарушение проницаемости иммунных барьеров мозга приводит к образованию аАТ к ОБМ, что усугубляет недостаточность трофического обеспечения мозга и прогрессирование повреждающих процессов.

Зарегистрированное нами повышение титра аАТ к лигандсвязывающему сайту рецепторов нейромедиаторов (Глу-Р, ГАМК-Р, Доф-Р, Сер-Р и Хол-Р) указывает на изменения в соответствующих системах нейронов. При этом тяжелое течение с возможным развитием фармакорезистентности характеризовалось максимальным диапазоном титра аАТ к Глу-Р, ГАМК-Р, Доф-Р, Сер-Р и Хол-Р. Согласно данным некоторых авторов, при регрессе показателей титра аАТ к AMPA-рецепторам более 55% можно прогнозировать развитие ремиссии у больных парциальной эпилепсией, а при приросте титра аАТ к глутаматным AMPA-рецепторам более 58% — развитие фармакорезистентности [12, 15, 16]. Мы также полагаем, что минимальные диапазоны титра аАТ к Глу-Р, ГАМК-Р, Доф-Р, Сер-Р и Хол-Р могут соответствовать стадии медикаментозной ремиссии.

Таким образом, полученные данные дают основание полагать, что антитела к NF-200, GFAP, ОБМ и S100β, а также к рецепторам нейромедиаторов (Глу-Р, ГАМК-Р, Доф-Р, Сер-Р и Хол-Р) играют важную роль в патогенезе эпилепсии и свидетельствуют об аутоиммунном процессе в белом веществе головного мозга и развитии воспалительного процесса в нервной ткани, что усугубляет клиническую картину болезни. Циркулирующие антитела к антигенам мозга в сыровотке, вероятно, могут отражать деструктивные процессы как в ткани мозга, так и в ГЭБ.

Это, в свою очередь, способствует усилению повреждения мозговой ткани. Более высокие титры антител к ОБМ, S100β ($p \leq 0,05$) и NF-200, а также к рецепторам нейромедиаторов при симптоматической эпилепсии, вероятно, обусловлены не только нарушением проницаемости ГЭБ, попаданием белков крови и возможным всасыванием мозговых антигенов в кровяное русло [27], но также могут указывать на наличие различных механизмов реализации нейромедиации и нейропластичности у больных с идиопатической и симптоматической эпилепсией. Кроме того, при симптоматической эпилепсии происходит и механическое повреждение ГЭБ непосредственным воздействием лимфоидных клеток крови на территории мозга, чувствительных к ставшим доступными мозговым антигенам.

Заключение

При эпилепсии отмечается увеличение степени разброса показателей сыровороточного содержания нейротропных аАТ к NF-200, GFAP, ОБМ и S100β, а также к рецепторам нейромедиаторов (Глу-Р, ГАМК-Р, Доф-Р,

Сер-Р и Хол-Р), что свидетельствует об участии аутоиммунных процессов в патогенезе эпилепсии и об изменениях в соответствующих нейрональных системах.

Более высокие титры аАТ к ОБМ, S100β и NF-200, а также рецепторам нейромедиаторов при симптоматической эпилепсии указывают на активацию аутоиммунного процесса и предшествующую сенсibilизацию ткани мозга, т.е., существование «фоновых» повреждений вещества мозга и изменения ГЭБ, а также предрасположенность к развитию эпилептических приступов вследствие ее предшествующей патологии. Это дает повод для поиска связи иммунного процесса с определением дифференциально-диагностических критериев идиопатической и симптоматической эпилепсии.

Степень и длительность увеличения концентрации нейротропных аАТ имеют прогностическое значение для оценки степени тяжести течения эпилепсии, что может послужить дополнительным критерием в комплексной диагностике эпилепсии и своевременной коррекции терапевтических мероприятий, направленных на адекватный подбор антиэпилептической терапии и прерывание аутоиммунной агрессии и локального воспаления.

REFERENCES

1. *Epileptologiya detskogo vozrasta: Ruk-vo dlya vrachei. Pod red. A.S. Petrukhnina* [Child Epileptology: Guideline. Edited by A.S. Petrukhnina. Illustrated]. Moscow, Meditsina, 2000. 624 p.
2. Epidemiology. Epilepsy: safety, excess mortality and sudden death. In: European White Paper on Epilepsy. M.J. Brodie, H.M. DeBoer, S.I. Joannessen (eds). *Epilepsia*. 2003; 44 (Suppl. 6): 17–20.
3. Gekht A.B. *Zhurn. nevroi. i psikhiiatrii – Journal of neurology and psychiatry*. 2005; 11: 66–67.
4. Rakhimbaeva G.S., Prokhorova A.V., Tuichibaeva N.M. *Sovremennye aspekty diagnostiki epilepsii i printsipy ratsional'noi antiэpilepticheskoi terapii. Metod. rekomendats. dlya prakt. vrachei* [Current Aspects of Diagnosis and Principles of Rational Therapy Against Epilepsy. Methodological Recommendations for Practicing Doctors]. Tashkent, 2009. 44 p.
5. Gafurov B.G., Madzhidova Ya.N., Gafurov Sh.B. *Razvitie epileptologii v Uzbekistane i voprosy okazaniya prakticheskoi pomoshchi bol'nym epilepsiei. V kn.: Sovremennaya epileptologiya. Pod red. E.I. Guseva, A.B. Gekht* [Development of Epileptology in Uzbekistan and Problems of Medical Care of Epileptic]. In the book: Current Epileptology. Edited by E.I. Gusev, A.B. Gekht]. St. Petersburg, 2011. pp. 571–575.
6. Rasulova Kh.A. *Nevrologiya – Neurology*. 2009; 4: 54–59.
7. Vetrile L.A., Evseev V.A., Karpova M.N. *Vestnik RAMN – Annals of RAMS*. 2004; 8: 43–46.
8. Kryzhanovskii G.N., Magaeva S.V., Makarov S.V., Sepiashvili R.I. *Neuroimmunopatologiya. Ruk-vo* [Neuroimmunopathology. Manual]. Moscow, 2003. 438 p.
9. Lusnikova I.V. *Klinicheskie i neuroimmunologicheskie aspekty farmakorezistentnoi epilepsii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Clinical and Neuroimmunological Characteristics of Intractable Epilepsy. Author's abstract]. Moscow, 2008. 32 p.
10. Malashkhiya V.Yu. *Zhurn. nevroi. i psikhiiatrii – Journal of neurology and psychiatry*. 1996; 2: 18–20.
11. Gusev E.I., Guekht A.B., Poletaev A.B., Lusnikova I.V., Feygina A.A., Kovaleva I.U. Changes of serum levels of natural neurotropic autoantibodies in patients with partial symptomatic/cryptogenic epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47 (Suppl. 3): 38.
12. Dzugaeva F.K. *Kliniko-immunologicheskie, biokhimicheskie kriterii i prognoz partial'noi epilepsii. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk* [Clinical, Immunological and Biochemical Characteristics and Prognosis of Cortical Epilepsy. Author's abstract]. Moscow, 2004. 32 p.
13. Zin'kovskii K.A. *Kliniko-patohimicheskie, immunologicheskie izmeneniya i ikh terapevicheskaya korrektsiya u bol'nykh epilepsiei. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Clinical, Immunological and Pathochemical Changes and its Therapeutic Correction in Children. Author's abstract]. Moscow, 2004. 30 p.
14. Morozov S.G., Gnedenko B.B., Asanova L.M. *Zhurn. nevroi. i psikhiiatrii – Journal of neurology and psychiatry*. 1996; 4: 71–74.
15. Mantegazza R., Bernasconi P., Baggi F., Spreafico R., Ragona F., Antozzi C., Bernardi G., Granata T. Antibodies against GluR3 peptides are not specific for Rasmussen's encephalitis but are also present in epilepsy patients with severe, early onset disease and intractable seizures. *Neuroimmunology*. 2002; 131 (1–2): 179–185.
16. Peltola J., Kulmala P., Isojarvi J., Saiz A., Latvala K., Palmio J., Savola K., Knip M., Keranen T., Graus F. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy. *Neurology*. 2000; 55 (1): 46–50.
17. Asanova L.M., Morozov S.G., Yakovlev H.A., Zin'kovskii K.A. *Neuroimmunologiya – Neuroimmunology*. 2003; 1(2): 57–58.
18. Poletaev A.B., Alferova V.V., Abrosimova A.A., Komissarova I.A., Sokolov M.A., Gusev E.I. *Neuroimmunologiya – Neuroimmunology*. 2003; 1(1): 11–17.
19. Poletaev A.B., Abrosimova A.A., A.A., Socolov M.A., Gekht A.B., A.B., Alferova V.V., Gusev E.I., Nicolaeva T.Ya. Dialectics and implications of natural neurotropic autoantibodies in neurological disease and rehabilitation. *Clin. & Dev. Immunol.* 2004; 11 (2): 151–156.
20. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989; 30: 796–803.
21. Engel J.J. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsia*. 2006; 70: 5–10.
22. Vincent A., Honnorat J., Antoine J.C., Giometto B., Dalmau J., Lang B. Autoimmunity in paraneoplastic neurological disorders. *Neuroimmunology*. 1998; 84 (1): 105–109.
23. Prokhorova A.V. *Zhurn. teor. i klin. meditsiny – Journal of theoretical and clinical medicine*. 2011; 5: 64–67.
24. Aarli J.A. Immunological aspects of epilepsy. *Brain Dev.* 1993; 15 (1): 41–49.
25. Weissberg I., Reichert A., Heinemann U., Friedman A. Blood-brain barrier dysfunction in epileptogenesis of the temporal lobe. *Epilepsy Res. Treat.* 2011; 143908: doi: 10.1155/2011/143908.
26. Gulyaeva N.V. *Neirokhimiya – Neurochemistry*. 2010; 2: 102–108.
27. Gannushkina I.V., Lebedeva N.V. *Gipertonicheskaya entsefalopatiya* [Hypertensive Encephalopathy]. Moscow, Meditsina, 1987. 224 p.

FOR CORRESPONDENCE

Rasulova Khurshidakhon Abduborievna, MD, Head of the Department (Laboratory) of Research management and external doctorate student of the Department of Neurology, child neurology with course of clinical genetics of Tashkent Pediatric Medical Institute, Secretary-General of Uzbekistan League Against Epilepsy.

Address: 223, Bogishamol Street, Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100140; **tel.:** (+99871) 262-33-14,

e-mail: khurshidakhon@gmail.com

Azizova Rano Bahodirovna, starshii nauchnyi sotrudnik-soiskatel' kafedry nervnykh boleznei Tashkentskoi meditsinskoi akademii

Address: 2, Farobi Street, Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100109; **e-mail:** bahodirovna1983@mail.ru