

RETENTION AND RELAPSE- THE BANE OF ORTHODONTICS

SUKHPAL KAUR¹, SANJEEV SONI¹, RAPONJOT SINGH²¹Desh Bhagat dental college and hospital, Punjab, India¹Desh Bhagat dental college and hospital, Punjab, India²Western University, Ontario, CanadaSukhpal Kaur – <https://orcid.org/0000-0003-1792-1431>

Citation/

библиографиялық сілтеме/
библиографическая ссылка:

Kaur S, Soni S, Singh R. Retention and relapse- the bane of orthodontics. West Kazakhstan Medical Journal. 2022;64(3):125–129. DOI: 10.24412/2707-6180-2022-64-125-129

Каур С, Сони С, Сингх Р. Ретенция және қайталану – ортодонтияның қасіреті. West Kazakhstan Medical Journal. 2022;64(3):125–129. DOI: 10.24412/2707-6180-2022-64-125-129

Каур С, Сони С, Сингх Р. Ретенция и рецидив – бич ортодонтии. West Kazakhstan Medical Journal. 2022;64(3):125–129. DOI: 10.24412/2707-6180-2022-64-125-129

Retention and relapse- the bane of orthodonticsSukhpal Kaur¹, Sanjeev Soni¹, Riponjot Singh²¹Desh Bhagat dental college and hospital, Punjab, India²Western University, Ontario, Canada

Preserving the treatment corrections is the most difficult task for an orthodontist. The long term outcome of treatment depends on retention phase as there are many contributing factors which drag teeth to their original position after completion of active orthodontic treatment. So retention phase is critical time period following orthodontic treatment and use of suitable retention protocol is necessary to prevent relapse. Relapse is unpredictable, therefore it should be presumed that every patient has potential risk of relapse and need appropriate retention. This article gives overview of retention, causes of relapse and clinical guide for retention protocol.

Keywords: Retention, relapse, intercanine width, occlusion, alveolar bone.**Ретенция және қайталану - ортодонтияның қасіреті**Сукхпал Каур¹, Санджив Сони¹, Рипонджот Сингх²¹Стоматологиялық колледж және Деш Бхагат ауруханасы, Пенджаб, Индия²Батыс университеті, Онтарио, Канада

Емдік түзетулерді сақтау – ортодонт дәрігері үшін ең қиын міндет. Емдеудің ұзақ мерзімді нәтижесі ұстау фазасына байланысты, өйткені белсенді ортодонтиялық емдеу аяқталғаннан кейін тістерді бастапқы қалпына келтіретін көптеген факторлар бар. Осылайша, ретенция фазасы ортодонтиялық емдеуден кейінгі маңызды уақыт кезеңі болып табылады және рецидивтің алдын алу үшін тиісті ретенция протоколын қолдану қажет. Қайталануды болжау мүмкін емес, сондықтан әр пациенттің қайталану қаупі бар және тиісті сақтауды қажет етеді. Бұл мақалада ұстауға шолу, қайталану себептері және ұстау хаттамасына клиникалық нұсқаулық берілген.

Негізгі сөздер: ретенция, рецидив, тісаралық ені, окклюзия, альвеолярлы өскін**Ретенция и рецидив – бич ортодонтии**Сукхпал Каур¹, Санджив Сони¹, Рипонджот Сингх²¹Стоматологический колледж и больница Деш Бхагат, Пенджаб, Индия²Западный университет, Онтарио, Канада

Сохранение лечебных коррекций – самая сложная задача для ортодонта. Долгосрочный результат лечения зависит от ретенционной фазы, так как существует множество факторов, которые возвращают зубы в исходное положение после завершения активного ортодонтического лечения. Таким образом, фаза ретенции является критическим периодом времени после ортодонтического лечения, и использование подходящего протокола ретенции необходимо для предотвращения рецидива. Рецидив непредсказуем, поэтому следует исходить из того, что каждый пациент имеет потенциальный риск рецидива и нуждается в соответствующем удержании. В этой статье дается обзор удержания, причины рецидива и клиническое руководство по протоколу удержания.

Ключевые слова: ретенция, рецидив, межжлыковая ширина, окклюзия, альвеолярный отростокSukhpal Kaur
e-mail: docs284@gmail.comReceived/
Келін түсті/
Поступила:
01.08.2022Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
16.09.2022ISSN 2707-6180 (Print)
© 2021 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

Introduction

Retention is an essential and final stage of orthodontic treatment. Moyers [1] defined retention as «The holding of teeth following orthodontic treatment in the treated position for the period of time necessary for the maintenance of the result.» Retention planning starts with appropriate diagnosis, treatment planning, application of correct biomechanics for tooth movement and bringing the teeth in optimal functional occlusion [2]. Retention is the most difficult and challenging stage of orthodontic treatment [3]. Many reputed professionals expressed their concerns in retention. Kingsley in 1880 recognized the problem of maintaining the tooth position after orthodontic treatment [4]. Vanarsdall and White said that a misunderstanding developed in Orthodontics. Dental professionals and public started to believe that teeth straightened with orthodontic treatment, remains in the same position for a lifetime [5].

After completion of orthodontic treatment, teeth have tendency to return to their original positions due to stretching of periodontal fibres [6]. Reorganization and adaptation of periodontal fibres takes around one year [3]. Kingsley [4] considered that occlusion is most important factor for stability of teeth after orthodontic tooth movement. According to Lundstrom [7], apical base has prime role in stability whereas McCauley [8] gave importance to canine and molar relationship for stability of teeth after orthodontic treatment. Other factors responsible for relapse are: continuous skeletal growth, genetics, soft tissue maturation, presence of third molars and expansion of dental arches [3]. In 1944, Tweed claimed that inclination of incisors also plays a potent role in stability. Good stability can be gained with upright incisors [9].

Retainers are the orthodontic appliances used to prevent relapse that is return of teeth to their original position following orthodontic correction. To date, for long term stability of treatment results and to minimize relapse, various type of retainers have been advocated. Retainers can be either removable or fixed. Removable retainers can be easily removed and placed by patients, that helps in complete cleaning of teeth and patient can wear retainer on part time basis. However, some situations are best addressed with fixed retainers which remain fixed to teeth for 24 hours a day every day [6]. Retention requirements depend on type of original malocclusion and effects of orthodontic treatment mechanics [10].

Why relapse and need of retention

Relapse is loss of any correction achieved by orthodontic treatment. Several factors contribute to relapse. Some important factors are discussed here.

Alteration in Arch form

Various long term studies evaluated arch stability after orthodontic treatment and changes in arch form were reported in most of study groups. It was found that there is reduction in arch length and intercanine width following orthodontic treatment. Intermolar width also returns to its original value if it is expanded during treatment. These

changes in intercanine width and intermolar width found to be greater in mandibular arch as compared to maxillary arch. It has also been reported that greater changes induced during treatment, lead to more tendency for post treatment relapse. Therefore maintenance of pre treatment arch form is recommended [11, 12].

Role of alveolar bone, periodontal and gingival tissue

Bone remodelling occurs in alveolar bone surrounding teeth during orthodontic treatment. Bone resorption on pressure side allows tooth movement through bone on application of orthodontic force. After completion of tooth movement, alveolar bone and periodontal fibres re established. On tension side, new bone formation take place at slower pace and periodontium maintains tension on the bone which can drag the tooth to its original position [13].

Reitan [14] first reported stretching of periodontal fibres during orthodontic rotation corrections. Periodontal fibres in apical third of root were stretched less than fibres in middle and marginal third of root due to difference in circumference of root surface area from apex to marginal area. Apical and middle third fibres had well reorganized after a retention period of 232 days. However, marginal fibres showed partial reorganization. Similarly new bone was well organized at 232 days of retention along apical and middle third fibres but fairly organized along marginal third fibres. Redlich [15] in his study reported that relapse result from elasticity of whole gingival tissue rather than stretching of only gingival fibres.

Treatment stability in incisor area depends on thickness of alveolar cortical bone. Rothe [16] et al. observed that patients having thinner mandibular cortical bone showed greater chances of relapse as compared to patients with more thickness of cortical bone.

Mandibular incisor dimensions

Very poor long term mandibular incisor stability after orthodontic treatment was reported. Approximately more than one –quarter of cases showed noticeable crowding [12]. Relationship between mandibular incisor dimensions and crowding has been reported in some studies. Proximal reduction has been advised to promote stability [17, 18]. Boese [19] proposed mandibular incisor proximal stripping to create wider contact points and more arch space availability.

Occlusal factors

A functional and stable occlusion is believed to be potent factor in maintaining treatment results. It was proposed that good interdigitation of teeth with even occlusal contacts and appropriate occlusal loading of dentition provides more stable results. Proper interincisal angle and good interdigitation of posterior teeth along with perfect molar relationship are important for prevention of relapse of cross bite and antero-posterior correction [11, 20, 21].

Soft tissue pressure

The most preferable position of teeth is within neutral zone. Neutral zone is area of balance between tongue on

lingual side of dentition and lips and cheeks on labial aspect of dentition. Movement of teeth away from this zone, results in instability of their position. Weinstein [22] and Mills [23] stated that mandibular incisors lie in a zone of stability and their position should not be changed during orthodontic treatment. Alterations in arch form especially in mandibular inter canine width lead to relapse because of soft tissue pressures. However, there are some conditions in which intercanine width need to be changed. In these cases, orthodontist should plan a suitable retention protocol to minimize relapse chances [20, 24, 25].

Whalen reported that vertical pressure of tongue during swallowing has little influence on vertical positioning of anterior teeth. In his study he also observed that tongue pressure in vertical direction during swallowing in open bite patients is less than patients with normal vertical relationships [26].

Proffitt and Manson in 1975 stated that resting position/posture of tongue and its pressure has much more impact on position of teeth as compared to influence of tongue pressure on dentition during swallowing. It has also been observed that myofunctional therapy along with orthodontic treatment is more successful in preserving open bite correction than does orthodontic treatment alone [27, 28].

Posture of lip particularly lower lip plays a role in causing relapse. Interposed lower lip and lip pressure has significant contribution to relapse of maxillary incisors following orthodontic treatment. Doto and Yamato demonstrated that lip pressure is contributing more to incisor proclination in class II patients than is tongue pressure. Therefore role of both tongue and lips should be considered and teeth should be positioned to create most harmonious relationship between dentition and soft tissue envelope [29, 30].

Physiological relapse

Undesirable tooth movement following treatment can be due to normal age changes, these can occur even in patients who have not undergone orthodontic treatment. The age related changes such as minor alteration in maxilla- mandible relation and soft tissue pressure on teeth, occur throughout the life. The alterations in alignment of teeth results from changes in soft tissue pressure and skeletal structures surrounding the dentition. These soft tissue alterations and continued growth changes are unpredictable and considered as normal ageing process. Therefore retention protocol is needed not only to avoid reversal of orthodontic treatment results but also to avoid undesirable long term age changes [6, 20, 31].

Contribution of orthodontically induced change

Non extraction treatment in cases with mandibular crowding more than 7-8 mm results in increased proclination of incisors, increased arch length and alteration in pretreatment mandibular arch form. Expansion of mandibular intercanine width occurs in non extraction treatment which in most of cases leads to relapse [32-34]. When mandibular arch form is changed, relapse is certainly occurring after discontinuation of retention

protocol. Literature also supports the concept of relapse with increased arch length during orthodontic treatment. Dr. James Boley gave a presentation entitled 'Why try to fit teeth into an ever-shrinking arch? In 1980 to the Colorado Orthodontic society. Increased proclination of mandibular incisors, when molars do not move mesially, results in increased arch length. Several studies concluded that this is unstable after discontinuation of retention [35-37].

Habits as contributing factor

Successful correction of open bite may be reversed if patient continues habit of digit sucking. The incidence, duration and intensity of habit are influencing factors [38].

Third molars

Contribution of third molars to lower incisor crowding remains still a controversy. Some studies supported relation between third molar presence and lower incisor crowding. But other studies reported no impact of third molars on lower incisor crowding. Multiple factors are responsible for late incisor crowding. The extraction of third molar for prevention of lower incisor crowding is not evidence based [11, 20].

Retention protocol

Both fixed and removable retainers are used globally. Significant geographic difference in relation to use of retention methods is reported. For maxillary arch both fixed and removable retainers and for mandibular arch only fixed retainers are recommended in Norway and Netherlands. Switzerland prescription used combination of two retainers in cases of maxillary extraction and expansion. Maxillary removable and mandibular fixed retainers are prescribed in US, Saudi Arabia and Australia. Most of studies demonstrated that vacuum formed retainers are preferred among removable retainers [39]. Use of fixed retainers in mandibular arch and vacuum formed retainers with or without fixed retainer for maxillary arch, is most popular prescription. In one study, it was observed that wearing of maxillary removable retainer alone or its combination with fixed retention showed no significant difference in Peer Assessment Rating scores after three years retention period [40]. In another study no significant difference was observed in lower incisor alignment at one year follow up when lingual fixed retainers combined with only night time wear Hawley retainer and clear plastic retainers used alone [41]. Same lower incisor alignment stability was reported for fixed and vacuum formed retainers at 18 month follow up period but at 4 year follow up, significantly improved outcome was observed for fixed retainers [42]. Fixed retainers were found to be least cost effective two years post retention [43]. Clear retainers were reported to be more uncomfortable for patients as compared to fixed retainers [44].

It was reported that fixed retainers increase plaque and calculus accumulation and also increase number of bacteria which cause periodontal diseases and caries. If proper oral hygiene is maintained, a chance of occurrence of these diseases is not there [10, 45, 46]. Also monitoring

on regular basis is needed as occasionally unwanted tooth movement can occur with these fixed retainers due to some activity in bonded wire [47, 48]. Removable retainers also have their own pros and cons. The main cause of failure of removable retainer is poor patient compliance. Cases with severe enamel damage have also been reported as patients drink cariogenic liquids while wearing clear retainers [49].

The duration recommended for retainers is also variable. Most of clinicians suggest use of removable retainers for a period of two years, and even up to five years or more than that [2]. Retention for indefinite time is recommended by less than 20% of clinicians in Norway, 52% in Saudi Arabia, 80% in Australia, US and UK and by 90% orthodontist in Netherlands [39] latest Cochrane review demonstrated that there is no clear evidence proving superiority of full time over part time wear of retainers [50]. So it is recommended to wear either prolonged fixed retainers or part time removable retainers on a long term basis [39].

Moghrabi et al. concluded in their review that selection of retention protocol should be evidence based, tailored for each individual patient while taking into consideration patient's expectations and patient's personal circumstances. With firm evidence, they suggested that night time wear of removable retainer is equally effective as full time wear over a short time period. One more emerging evidence explained the superiority of fixed retainers over removable retainers at prolonged periods of follow up. In spite of this, commitment of patient for optimal wear of removable retainers enhances long term outcomes [39].

What patient needs to know?

It is prime need to provide information to patient as a part of informed consent process regarding limitations of orthodontic therapy and importance of retention phase. Orthodontist should explain the patient that it is his/her long term responsibility to follow retention protocol and patient must be prepared for this responsibility before start of treatment [6]. Long term outcome of treatment requires the biggest commitment of patient to wear and maintain retainers [49]. Previous studies have reported that for some patients, commitment to follow prescribed retention protocol is more of a burden than the actual active orthodontic therapy [51].

Conclusion

Orthodontic retention and relapse continue to be significant issues for all clinicians and must be managed properly. With thorough knowledge regarding retention, factors contributing to relapse and by following suggested guidelines, one can maintain the treatment outcome after completion of active treatment. It is also responsibility of an orthodontist to select suitable retention protocol for each individual patient and to aware the patient regarding need and importance of retainers. The patient has also responsibility to follow the recommended retention protocol, maintain retainers properly, and arrange regular checkups with their orthodontist that will help in maintenance of treatment outcome.

References:

1. RE. Handbook of orthodontics for the student and general practitioner. 3rd ed. Chicago, London, Boca Raton: Year Book Medical Publishers; 1973.
2. Anil P. Fixed retention in Orthodontics. The Journal of Multidisciplinary care Decisions in Dentistry. Nov. 2021.
3. Alassiry AM. Orthodontic retainers: A contemporary overview. The Journal of Contemporary dental Practice. 2019;105005:10024–2611.
4. Nanda R, Burstone CJ. Retention and Stability in Orthodontics. Philadelphia: W.B. Saunders; 1993.
5. Vanarsdall RL, White RP. Relapse and retention: Professional and public attitudes. Am J Orthod. 1990;98:184.
6. Johnston CD, Littlewood SJ. Retention in orthodontics. British Dental Journal. 2015;218:119–122.
7. Lundström AF. Malocclusion of the teeth regarded as a problem in connection with the apical base. Am J Orthod Dentofac Orthop. 1925;11:591–602.
8. McCauley DR. The cuspid and its function in retention. Am J Orthod Oral Surg. 1944;30:196–205.
9. Tweed CH. Indications for the extraction of teeth in orthodontic procedure. Am J Orthod Oral Surg. 1944;30:405–28.
10. Rody WJ, Wheeler TT. Retention management decisions: a review of current evidence and emerging trends. Semin Orthod. 2017;23:221–228.
11. Sharma N, Miglani A, Nanda M, Sonawane N, Abraham SA. Importance of retention and relapse in orthodontics- A review. TMU J Dent. 2019;6(1):8–11.
12. Blake M, Garvey MT. Rationale for retention following orthodontic treatment. J Can Dent Assoc. 1998;64:640–3.
13. Littlewood SJ, Dalci O, Dolce C, Holliday LS, Naraghi S. Orthodontic retention: what's on the horizon? British dental Journal. 2021;230(11):760–764.
14. Reitan K. Tissue rearrangement during retention of orthodontically rotated teeth. Angle Orthod. 1959;29(2):105–113.
15. Redlich M, Shosan, Palmon A. Gingival response to orthodontic force. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1999;116(2):152–158.
16. Rothe LF, Bollen AM, Little RM, et al. Trabecular and cortical bone as risk factors for orthodontic relapse. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2006;130(4):476–484.
17. Peck S, Peck H. Crown dimensions and mandibular incisor alignment. Angle Orthod. 1972;42:148–53.
18. Gilmore C, Little RM. Mandibular incisor dimensions and crowding. Am J Orthod. 1984;86:493–502.
19. Boese LR: Increased stability of orthodontically rotated teeth following gingivectomy in Macaca nemestrina: Am J Orthod. 1969;56:273–90.
20. Littlewood SJ, Kandasamy S, Huang G. Retention and relapse in clinical practice. Australian Dental journal. 2017;62(1):51–57.
21. Weiland FJ. The role of occlusal discrepancies in the long term stability of the mandibular arch. Europ J Orthop. 1994;16:521–9.
22. Weinstein S, Haak DC, Morris LY, Snyder BB. On an equilibrium theory of tooth position. 1963;33:1–26.
23. Mills RJE. The long term results of proclination of lower incisors. Br Dent J. 1958;29:105–13.

24. De La Cruz A, Little RM, Sampson P, Artun J, Shapiro PA. Long-term changes in arch form after orthodontic treatment and retention. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1995;107:518–530.
25. Burke SP, Silveira AM, Goldsmith LJ, Yancey JM, Stewart AV, Scarfe WC. A meta-analysis of mandibular intercanine width in treatment and postretention. *Angle Orthod.* 1997;68:53–60.
26. Whalen TR. Vertically directed forces and malocclusion. *J Dent Research.* 1974;53(5):1014–1022.
27. Proffit WR, Manson RM. Myofunctional therapy for tongue thrusting: background and recommendations. *J Am Dent Assoc.* 1975;90(2):403–411.
28. Smithpeter J, Covell D Jr. Relapse of anterior open bite treated with orthodontic appliances with and without myofunctional therapy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010;137(5):605–614.
29. Lapatki BG, Mager AS, Schulte-Moenting J, Jonas IE. The importance of the lip line and resting lip posture in class II division 2 malocclusion. *J Dent Research.* 2002;81(5):323–328.
30. Doto N, Yamada K. The relationship between maximum lip closing force and tongue pressure according to lateral craniofacial morphology. *Orthodontic Waves.* 2015;74(3):69–75.
31. Behrents RG, Harris EF, Vaden JL, Williams RA, Kemp DH. Relapse of orthodontic treatment results: growth as an etiological factor. *J Charles H Tweed Int Found.* 1989;17:65–80.
32. Braun S, Hnat WP, Fender DE, Legan HL. The form of human dental arch. *Angle Orthod.* 1998;68(1):29–36.
33. Braun S, Hnat WP, Leschinsky R, Legan HL. An evaluation of the shape of some popular nickel titanium alloy preformed arch wires. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1999;116(1):1–12.
34. Sondhi A, Cleall JF, BeGole EA. Dimensional changes in the dental arches of orthodontically treated cases. *Am J Orthod.* 1980;77(1):60–74.
35. Nojima K, McLaughlin RP, Isshiki Y, Sinclair PM. A comparative study of Caucasian and Japanese Mandibular clinical arch forms. *Angle Orthod.* 2001;71(3):195–200.
36. Sillman JH. Dimensional changes of dental arches: Longitudinal study from birth to 25 years. *Am J Orthod.* 1964;50(11):824–242.
37. Sinclair PM, Little RM. Maturation of untreated normal occlusions. *Am J Orthod.* 1983;83(2):114–123.
38. Otuyemi OD, Noar HD. Anterior open bite: A review. *Saudi Dent J.* 1997;9(3):149–157.
39. Moghrabi D Al, Littlewood SJ, Fleming PS. Orthodontic retention protocols: An evidence based overview. *British Dental Journal.* 2021;230(11):770–776.
40. Xiao-Cen X, Ren-Mei L, Guo-Hua T. Clinical evaluation of lingual fixed retainer combined with Hawley retainer and vacuum-formed retainer. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 2011;20:623–626.
41. Bjerling R, Birkeland K, Vandevska-Radunovic V. Anterior tooth alignment: A comparison of orthodontic retention regimens 5 years posttreatment. *Angle Orthod.* 2015;85:353–359.
42. O'Rourke N, Albeedh H, Sharma P, Johal A. Effectiveness of bonded and vacuum-formed retainers: a prospective randomized controlled clinical trial. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2016;150:406–415.
43. Tynelius GE, Lilja-Karlander E, Petrén S. A costminimization analysis of an RCT of three retention methods. *Eur J Orthod.* 2014;36:436–441.
44. Forde K, Storey M, Littlewood S J, Scott P, Luther F, Kang J. Bonded versus vacuum-formed retainers: a randomized controlled trial. Part 1: stability, retainer survival, and patient satisfaction outcomes after 12 months. *Eur J Orthod.* 2018;40:387–398.
45. Kaji A, Sekino S, Ito H, Numabe Y. Influence of a mandibular fixed orthodontic retainer on periodontal health. *Aust Orthod J.* 2013;29:76–85.
46. Cerny R, Cockrell D, Lloyd D. Long term results of permanent bonded retention. *J Clin Orthod.* 2010;44:611–6.
47. Kucera J, Marek I. Unexpected complications associated with mandibular fixed retainers: A retrospective study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2016;149:202–11.
48. Shaughnessy TG, Proffit WR, Samara SA. Inadvertent tooth movement with fixed lingual retainers. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2016;149:277–86.
49. Littlewood SJ. Responsibilities and retention. *APOS Trends Orthod.* 2017;7:211–4.
50. Littlewood SJ, Millett DT, Doubleday B, Bearn DR, Worthington HV. Retention procedures for stabilising tooth position after treatment with orthodontic braces. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; DOI: 10.1002/14651858.CD002283.pub4.
51. Travess HC, Newton JT, Sandy JR, Williams AC. The development of a patient-centered measure of the process and outcome of combined orthodontic and orthognathic treatment. *J Orthod.* 2004;31:220–34.

DOI: 10.24412/2707-6180-2022-64-130-138

УДК 616.8

МРНТИ 76.29.51

ОСОБЕННОСТИ ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ ПРИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯХ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.К. ДОСБОЛОВА, А.И. МАННАПОВА, Д.Н. АЯГАНОВ

Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актөбе, Казахстан

Аяганов Д.Н. – <https://orcid.org/0000-0002-1694-8301>;Маннапова А.И. – <https://orcid.org/0000-0002-0777-8822>;Досболлова М.К. – <https://orcid.org/0000-0002-2810-4376>Citation/
библиографиялық сілтеме/
библиографиялық ссылақ:

Dosbolova MK, Mannapova AI, Ayaganov DN. Features of epileptogenesis in children with epileptic encephalopathy. Literature review. West Kazakhstan Medical Journal. 2022;64(3):130–138. DOI: 10.24412/2707-6180-2022-64-130-138

Досболлова МК, Маннапова АИ, Аяганов ДН. Эпилептикалық энцефалопатиядағы балалар эпилептогенезінің ерекшеліктері. Әдебиетке шолу. West Kazakhstan Medical Journal. 2022;64(3):130–138. DOI: 10.24412/2707-6180-2022-64-130-138

Досболлова МК, Маннапова АИ, Аяганов ДН. Особенности эпилептогенеза у детей при эпилептических энцефалопатиях. Обзор литературы. West Kazakhstan Medical Journal. 2022;64(3):130–138. DOI: 10.24412/2707-6180-2022-64-130-138

Features of epileptogenesis in children with epileptic encephalopathy. Literature review

M.K. Dosbolova, A.I. Mannapova, D.N. Ayaganov

West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

The article presents a literature review and analysis of materials devoted to the peculiarities of epileptogenesis in children with epileptic encephalopathies. Epileptic encephalopathies are characterized by age-dependent epileptic syndromes. The cause of epilepsy includes genetic, structural, and metabolic factors, while in some cases the cause of epilepsy can be unknown. Epileptogenesis as the pathogenetic essence of these forms of epilepsy consists in the violation of various brain mechanisms that change the balance of excitatory and inhibitory processes with the formation of a systemic organization of inter-neuronal activity. It is known that the regulation of the immune system is carried out by many brain structures and dopaminergic, serotonergic, noradrenergic systems. It is experimentally proved that interleukin 1 (IL-1) causes changes in the activity of neurotransmitter and neuropeptide systems of the brain, leading to a violation of the balance of Pro - and anti-inflammatory cytokines, as a key factor that determines the clinical state of the child's brain. The role of cellular elements of the immune response in epilepsy patients is another issue that requires further study and explanation. In recent years, literature sources have increasingly published works that indicate the involvement of immunological disorders in the implementation of resistance. International literature sources contain data on the use of immunomodulatory therapy based on the assessment of immunological reactivity, where different scholars have obtained different results, which aims to use other forms of treatment. Studies on the effectiveness of anti-inflammatory drugs such as corticosteroids and adrenocorticotropic hormone in the treatment of certain epileptic encephalopathies (West syndrome, Otahara, dravet, Lennox-Gastaut syndrome, Landau-Kleffner syndrome) show that epilepsy has an immune inflammatory component. Therefore, the problem of studying epilepsy is an interdisciplinary one, including a team of neurologists, psychiatrists, geneticists, neonatologists, General practitioners, neurophysiologists, which emphasizes the importance of the problem of preventing early disability of children, since the genetic determinism of the disease and the existing immunological mood in these forms of epilepsy, determine the social significance of this study.

Keywords: *epilepsy, epileptogenesis, epileptic encephalopathies, resistant epilepsy, immune response in patients with epilepsy, anti-inflammatory drugs for epilepsy*

Эпилептикалық энцефалопатиядағы балалар эпилептогенезінің ерекшеліктері. Әдебиетке шолу

М.К. Досболлова, А.И. Маннапова, Д.Н. Аяганов

Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

Мақалада балалардағы эпилептикалық энцефалопатия кезіндегі эпилептогенез ерекшелігін сипаттайтын материалдарға талдау мен әдебиеттерге шолу келтірілген. Эпилептикалық энцефалопатиялар жасқа тәуелді эпилептикалық синдромдармен сипатталады. Эпилепсияның себептеріне генетикалық,



Маннапова А.И.
e-mail: akzhunus.mannapova@mail.ru

Received/
Келін түсті/
Поступила:
23.11.2021

Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
16.07.2022

ISSN 2707-6180 (Print)
© 2021 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

құрылымдық, метаболизмдік факторлар жатады, кей жағдайларда эпилепсия себептері белгісіз болуы да мүмкін. Эпилептогенезге эпилепсияның патогенездік негізі ретінде мидағы қоздырушы және тежеуші жүйенің балансының бұзылысы жатады. Науқастардың үштен бірі емге резистентті болып келеді және мүгедектікке әкелетін ерте маңызды асқинулардың дамуына себеп болады. Эпилепсияның механизмі мен орталық нерв жүйесінің қызметін ғылыми зерттеу қоздырғыш және тежегіш нейромедиаторлардың дисбалансы теориясының қалыптасуына түрткі болды. Имундық жүйе қызметі көптеген құрылымдар мен дофаминергиялық, серотонинергиялық, норадреналинергиялық жүйелермен реттелетіні белгілі. Эпилептикалық белсенділікті тежеу арқылы нейропротекциядағы цитокиндердің ролі нейрондардың жағдайына тәуелді. Тәжірибе жүзінде дәлелденген жағдай – интерлейкин (ИЛ-1) мидың нейропептидік жүйесін, нейротрансмиттердің белсенділігін өзгерту арқылы проcitoкиндер мен қабынуға қарсы цитокиндер балансын бұзады. Нәтижесінде бала миының клиникалық жағдайы өзгереді. Эпилепсиямен аурағын науқастарда имундық жүйенің клеткалық элементтерінің ролі әлі де зерттеуді қажет етеді. Соңғы жылдары әдебиеттік деректерде резистенттіліктің дамуына имундық жүйенің қатысы жөнінде жұмыстар жиі жарық көруде. Шет ел әдебиеттерінде иммунологиялық реактивтілікті бағалау негізінде түрлі авторлармен иммуномодульдеуші емді қолдану нәтижелері кездеседі. Нәтижесінде, емнің басқа формаларын қолдану көзделген. Кейбір эпилептикалық энцефалопатияларды (синдром Веста, Отахара, Драве, синдром Леннокса-Гасто, синдром Ландау-Клеффнера) емдеуде адренкортикотропты гормон мен кортикостероидтар тәрізді қабынуға қарсы қолданылған ем тиімділігі туралы еңбектер эпилепсия имунды қабыну компонент болып табылатындығын көрсетеді. Сондықтан, эпилепсия мәселесін зерттеу невролог, психиатр, генетик, неонатолог, жалпы практика дәрігері, нейрофизиолог дәрігерлерінің бірлескен жұмысын талап етеді. Осы арқылы балалардағы ерте мүгедектіктің алдын алу мәселелерінің маңыздылығын атап көрсетеді. Нәтижесінде, аурудың генетикалық негізі мен эпилепсияның аталған түрлеріндегі иммунологиялық бейімділік бұл зерттеудің әлеуметтік маңыздылығын анықтайды.

Негізгі сөздер: эпилепсия, эпилептогенез, эпилептикалық энцефалопатия, резистентті эпилепсия, эпилепсия ауруындағы имунды реакция, эпилепсияны қабынуға қарсы препараттармен емдеу

Особенности эпилептогенеза у детей при эпилептических энцефалопатиях.

Обзор литературы

М.К. Досболова, А.И. Маннапова, Д.Н. Аяганов

Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

В статье представлен литературный обзор и анализ материалов, посвященных особенностям эпилептогенеза у детей при эпилептических энцефалопатиях. Эпилептические энцефалопатии характеризуются возрастзависимыми эпилептическими синдромами. Причины эпилепсии включают генетические, структурные, метаболические факторы, тогда как в некоторых случаях причина эпилепсии может быть и неизвестна. 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. Известно, что треть пациентов остается резистентной к лечению, и имеет ранние серьезные осложнения, приводящие к инвалидности. Научный поиск и интенсивные исследования механизма эпилепсии и функции центральной нервной системы привели к формулированию теории о дисбалансе между возбуждающими и тормозными нейромедиаторами. Известно, что регуляция функционирования иммунной системы осуществляется многими мозговыми структурами и дофаминергической, серотонинергической, норадренергической системами. Цитокины, играющие роль в нейропротекции путем ингибирования эпилептической активности, зависят от функционального состояния нейронов. 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. Роль клеточных элементов иммунной реакции у больных эпилепсией является еще одним вопросом, требующим дальнейшего изучения и объяснения. В литературных источниках последних лет все чаще появляются работы,

свидетельствующие о причастности иммунологических нарушений в реализации резистентности. 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. Работы по эффективности противовоспалительных препаратов, таких как кортикостероиды и адренкортикотропный гормон в лечении некоторых эпилептических энцефалопатий (синдром Веста, Отахара, Драве, синдром Леннокса-Гасто, синдром Ландау-Клеффнера) показывают, что эпилепсия имеет иммунный воспалительный компонент. Поэтому проблема изучения эпилепсии является междисциплинарной, включающей 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.

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептогенез, эпилептические энцефалопатии, резистентная эпилепсия, иммунная реакция у больных эпилепсией, противовоспалительные препараты при эпилепсии

Эпилепсия – одно из грозных заболеваний головного мозга у детей, приводящее к ранней неврологической инвалидности. Заболевание характеризуется повторными неспровоцированными приступами, возникающими в результате чрезмерной нейронной активности и сопровождающимися полиморфизмом клинических проявлений [1-5]. Известно, что не менее одного припадка в течение жизни переносят около 5% населения, а у 20-30% больных заболевание является пожизненным [2, 3]. Эпилепсия в 70% случаев дебютирует в детском и подростковом возрасте. Особенно заболеваемость высока в течение первых месяцев жизни [2, 6, 7]. В 29% случаев эпилепсия дебютирует в возрасте до 3-х лет. Казахстанские исследователи считают, что распространенность эпилепсии в Республике Казахстан составляет 2,3:1 000 [8], тогда как данных о распространенности резистентных форм эпилепсии, в частности эпилептических энцефалопатий, недостаточно [9, 10]. 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 [11].

Для эпилептизации мозга большее значение имеют не столько деструктивные изменения, а сколько процессы нарушения межнейронных контактов, где идет срыв гомеостатических механизмов. Существуют 3 варианта эпилептизации нейронов: 1) нарушение мембран или его метаболизма; 2) изменение среды, окружающей нейрон; 3) дефицит процессов ингибирования. Последние данные свидетельствуют, что взаимодействие наследственно обусловленного фактора предрасположенности, фактора повреждающих воздействий и пускового фактора приводит к образованию эпилептического очага задолго до проявления клинического эпилептического приступа. То есть, сформированный эпилептогенный очаг переходит в активный эпилептический очаг, для которого требуется ряд триггерных факторов. За ним следует фаза первичного эпилептического очага в виде груп-

пы нейронов, посылающих чрезмерные нейронные разряды. При микроскопии обнаруживаются выпадения ГАМКергических терминалей [11]. По причине высокой внутриклеточной концентрации хлорида на ранних стадиях онтогенеза, ГАМК играет возбуждающую роль прежде, чем становится ингибиторным медиатором [11]. Эпилептические нейроны склонны к спонтанному пароксизмальному деполяризационному сдвигу мембранного потенциала. Постепенно вовлекаются все новые нейроны в процесс деполяризации за счет открытия потенциал-зависимых каналов, с внутриклеточной гипернатриемией и внеклеточной гиперкалиемией. На данном этапе образования эпилептических систем в процесс вовлекаются подкорковые структуры за счет формирования патологических межнейронных связей, что и объясняет нарушение функционирования антиэпилептической системы, в состав которой входят хвостатое ядро, мозжечок, гипоталамус, ретикулярная формация. Характерно, что самый низкий порог эпилептической готовности имеет гиппокамп. Затем наступает финальная фаза эпилептизации головного мозга, которая характеризуется деструктивными изменениями, причиной которых являются повторные эпилептические приступы. Постоянные ритмические колебания потенциала мембраны приводят к нарушению реполяризации нейрона, и клетка постепенно теряет способность поддерживать нормальный градиент ионной концентрации, позволяющий вход в клетку ионов натрия и кальция. Вслед за натрием идет накопление жидкости, усиливающее спонтанную деполяризацию и отек клетки. Немаловажную роль в этом играет и энергетический обмен. Вовлечение и нарушение цикла Кребса со снижением образования АТФ приводит к энергетическому дефициту, следствие чего определяется нехватка натрий-калиевой АТФ-азы, фермента необходимого для переноса ионов через мембрану, что усиливает пароксизмальный деполяризационный сдвиг. Усиление оксидантного стресса, наряду с перекисным окислением липидов, ведет к изменению структуры и функции биологической мембраны, так как перекисное окисление

липидов активирует перекись водорода и на уровне бислоя мембран усиливаются передвижения кальция во внутрь нейрона. Избыток калия стимулирует пролиферацию глии, формируя глиоз, что, в свою очередь, нарушает нормальную организацию синаптических контактов, тем самым приводя к избыточной генерации потенциалов действия. Помимо синаптических путей передачи в эпилептическом фокусе формируется и эфептический путь передачи проведения, минуя синапс, за это ответственен избыток калия.

Причина эпилепсии включает генетические, структурные, метаболические факторы, тогда как в некоторых случаях причина эпилепсии может быть и неизвестна. 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 являются пренатальные и перинатальные вредности, которые могут проявиться 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 возможна 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 [12]. 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. Также в зонах мозга, которые подвергаются «возбуждающей бомбардировке», при длительном существовании эпилепсии возникают пластические изменения рецепторов, способствующие их постоянной гипервозбудимости [13].

Группу резистентных форм эпилепсии составляют эпилептические энцефалопатии, характеризующиеся возрастзависимыми эпилептическими синдромами [9, 14]. Особенности данных форм эпилептических энцефалопатий являются ранний дебют, индивидуальные клинические варианты течения, подтверждающие

специфическими ЭЭГ паттернами, определяющие этиологическую сущность заболевания. [15-17]. При эпилептических энцефалопатиях эпилептические разряды, детектируемые на ЭЭГ как эпилептиформная активность, приводят к прогрессирующей мозговой дисфункции с устойчивой неврологической, психической и поведенческой симптоматикой [4]. Эпилепсия с лекарственной устойчивостью характеризуются при эпилептических приступах, при которых приступы сохраняются, возможность достижения ремиссии мала, несмотря на возможное применение множества арсеналов антиэпилептических препаратов. То есть, при применении двух адекватных и хорошо переносимых АЭП невозможно достичь стойкой ремиссии по эпилептическим приступам [18]. Столь широкий разброс обуславливается разницей в интерпретации резистентности и по стандартам лечения по разным странам. Ввиду этого, следует различать относительную, условную и абсолютную резистентность. Относительная резистентность также упоминается как псевдорезистентность, которая связана с неправильным дозированием препаратов или обусловлена неблагоприятными социальными и психологическими факторами. Исходя из определения абсолютной резистентности, данное состояние тоже является ситуационным, так как иногда с созреванием головного мозга и возрастом пациента эпилепсия может перейти в курабельную форму. Есть множество факторов, влияющих на резистентность, такие как: правильный диагноз, рациональный выбор препарата, корректная дозировка, регулярность и продолжительность лечения. К ряду факторов, относящихся к биологическим, относятся как сами формы эпилепсии, так и их этиологические предикторы, такие как генетические, дисметаболические, дизонтогенетические и непереносимость препарата пациентом. Например, резистентность ряда форм эпилепсии имеет возрастные зависимости, связанные с особенностями развивающегося мозга. Неэффективный в раннем возрасте препарат может оказаться эффективным у того же пациента в более старшем возрасте. Резистентность связана и с генетическими факторами. Становится ясным, насколько важно изучение наследственности при резистентных формах эпилепсии, где можно перечислить достаточное количество наследственных заболеваний, при которых эпилепсия носит некурабельный характер. Например, при синдроме Вольфа-Хиршхорна, Энгельмана, Ретта, а также факоматозы, нейрофиброматозы, синдром Айкарди, различные формы дисгенезий мозга в виде лиссэнцефалий, пахигий. Есть ряд наследственно-дегенеративных заболеваний ЦНС, примером которых могут служить болезнь Унферрихта-Лундборга, Лафоры. Немалую группу составляют и наследственные болезни обмена веществ, особенно ярко проявляется эпилептический синдром при синдромах MELAS, MERRF, Ли.

Известно, что треть пациентов остается резистентной к лечению и имеет ранние серьезные осложнения, приводящие к инвалидности [19]. При своевременной

диагностике и правильной терапии у 65% пациентов приступы купируются, у 20% становятся редкими и у 15% остаются абсолютно резистентными [10].

Научный поиск и интенсивные исследования механизма эпилепсии и функции центральной нервной системы привели к формулированию теории о дисбалансе между возбуждающими и тормозными нейромедиаторами [20]. Тем не менее, существует группа, примерно 20-40%, у которых развивается лекарственная устойчивость. 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 [21]. 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 [22]. Возникающее воспаление в этих зонах играет весьма важную роль в патогенезе эпилепсии. В экспериментальных моделях показано, что медиаторы воспаления обладают проконвульсивными свойствами. 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-иммунными системами [23], что в последние годы подкрепляется концепцией иммунологического фона некоторых видов эпилепсии [24].

Иммунная и нервная системы обладают значительными сходствами, являются основными регуляторными системами высших организмов, обладают памятью и клетки имеют возможность взаимодействовать с другими клеточными элементами посредством медиаторов. Нарушения иммунного статуса у неврологических больных по своему генезу являются патологией нервной регуляции иммунной системы. По литературным данным, в последнее время уделяется все большее внимание иммунологическим показателям, с помощью которых пытаются решить вопросы прогнозирования течения заболевания, направленности терапии, профилактики осложнений.

Известно, что регуляция функционирования иммунной системы осуществляется многими мозговыми структурами и дофаминергической, серотонинергической, норадренергической системами. Иммунная система, как одна из наиболее чувствительных и быстро реагирующих на неблагоприятные воздействия систем в организме, принимает участие в саногенезе заболеваний ЦНС [25]. Сам мозг является одним из центральных органов иммунной системы, осуществляющий иммунные функции с помощью лимфоидных клеток, микроглии, астроцитов, а также с помо-

щью таких гуморальных факторов, как медиаторы, пептиды, цитокины [26]. 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 немаловажно с учетом изменения иммуногенеза. Высокий иммуносупрессорный потенциал, обусловленный в основном гормонометаболическими влияниями, предотвращает полноценное развитие иммунного ответа у детей [27]. 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). 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 [28]. 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.

Цитокины, играющие роль в нейропротекции путем ингибирования эпилептической активности, зависят от функционального состояния нейронов. Высокие концентрации провоспалительных цитокинов были найдены в ликворе у больных эпилепсией. Экспрессия рецепторов цитокинов активируется во время судорог, эпилептического статуса [29]. Несмотря на некоторые данные о роли цитокинов при эпилепсии, имеются много вопросов, требующих дальнейшего изучения и объяснения.

Экспериментально доказано, что интерлейкин 1 (ИЛ-1) вызывает изменения активности нейротрансмисмитерных, 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 [30]. При этом воспалительный ответ в головном мозге приводит к отеку головного мозга с активацией и

высвобождением большого числа цитокинов противовоспалительного и противовоспалительного характера, ответственных за дальнейшие каскадные механизмы воспалительных реакций. 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. 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, который приводит 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. 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 заболевания или являются следствием патологических изменений в мозге, а также какова роль ГЭБ в развитии патологического процесса [31].

Экспериментально доказано, что интерлейкин – 1 (IL-1) вызывает изменения активности нейротрансмиттерных, нейропептидных систем мозга, приводя к нарушению баланса про- и противовоспалительных цитокинов. Данную гипотезу подтверждают данные, свидетельствующие о высоких уровнях провоспалительных цитокинов у детей при различных церебральных поражениях [32, 33]. 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. 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 поддержали теорию о нарушении в продукции провоспалительных цитокинов, являющихся причиной нарушения нейронального гомеостаза, что приводит к клиническим проявлениям приступов. Пик эффект этих цитокинов был отмечен 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 [34]. Кроме того, некоторыми исследователями было отмечено снижение уровня IL-1ra и соотношения IL-1ra / IL-1 у пациентов с лекарственной устойчивостью при эпилепсии. Определенные 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. 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. Имеется ряд работ, посвященных изучению содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при развитии экспериментального отека мозга у крыс. 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 заболевания или являются следствием патологических изменений в мозге, а также какова роль ГЭБ в развитии патологического процесса. Способность клеток ЦНС (микроглиа, астроциты) продуцировать ряд цитокинов при индукции их активности Т-лимфоцитами является важным этапом в изучении патогенеза заболеваний нервной системы [35]. В свою очередь, при наличии иммунных нарушений, а именно при увеличении содержания провоспалительных цитокинов, в организме в норме должны синтезироваться противовоспалительные молекулы, примером которого может служить IL-10, который оказывает плеотропное действие, ингибирует провоспалительные цитокины и индуцирует синтез IgA, IgM, IgG [36]. По результатам исследования иммунного статуса детей с резистентными формами эпилепсии, ранее было показано повышение провоспалительных цитокинов наряду со снижением противовоспалительного цитокина IL-10 [37].

Роль клеточных элементов иммунной реакции у больных эпилепсией является еще одним вопросом, требующим дальнейшего изучения и объяснения. Раз-

личные нарушения в системе клеточного и гуморального звеньев иммунной системы отмечались многими исследователями. Так, некоторыми исследователями [38] 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 [39].

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 [40, 41].

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 [42]. Клинические и доклинические доказательства накопились для предположения теории положительной обратной связи между воспалением мозга и эпилептогенезом. 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 [43, 44].

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 [45]. При фармакорезистентной эпилепсии применяются стероиды и АКТГ в силу их иммуносупрессивных свойств, которые пополняют клинический опыт при отсутствии рандомизированных и плацебо-контролируемых исследований [46–48]. Особо 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 обоснованной, в то время как в других странах ей отдается предпочтение из-за разных механизмов воздействия иммуномодулирующей терапии [49, 50]. Существует мнение, что иммуномодулирующая терапия купирует инфантильные спазмы за счет модулирования цитокиновой системы.

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 [51]. Использование внутривенных иммуноглобулинов при резистентных формах эпилепсий заслуживает дальнейшего изучения, так как режим дозирования и показания к применению остаются не до конца изученными [52].

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, предопределяют социальную значимость данного изучения. Раннее выявление предикторов диагностики, включающее 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 [53]. 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 [53, 54]. Поэтому в большинстве случаев в качестве руководства по диагностике до сих пор используются результаты предварительных международных консенсусов специалистов [21].

Список литературы:

- Гусев ЕИ, Гехт АБ. Эпилепсия: фундаментальные, клинические и социальные аспекты. М.: 2013;874.
Gusev EI, Gekht AB. Epilepsiya: fundamentalnyye klinicheskiye i sotsialnyye aspekty. Moskva; 2013;874. (In Russ).
- Гапонова ОВ, Белоусова ЕД. Прогностические критерии инфантильных спазмов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011;(3):38–43.
Gaponova OV, Belousova ED. Prognosticheskiye kriterii infantilnykh spazmov. Epilepsiya i paroksizmalnyye sostoyaniya. 2011;(3):38-43. (In Russ).
- Гусев ЕИ, Гехт АБ. Современная эпилептология. М.: 2011;149с.
Gusev EI, Gekht AB. Sovremennaya jepileptologiya. M.: 2011;149p. (In Russ).
- Guerrini R, Filippi T. Neuronal migration disorders, genetics, and epileptogenesis. *J Child Neurol.* 2005;20(4):287–99. DOI: 10.1177/08830738050200040401. PMID: 15921228.
- Engelborghs S, D'Hooghe R, De Deyn PP. Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol Belg.* 2000;100(4):201–13.
- Понятишин АЕ. Редкие младенческие эпилептические синдромы, включенные в проект новой классификации эпилепсии (ILAE, 2001). Русский журнал детской неврологии. 2011;(3):21–35.
Ponyatishin A.E. Redkie mladencheskie epilepticheskie sindromy, vkluychennyye v projekt novoi klassifikatsii epilepsii (ILAE, 2001). Russkii zhurnal detskoi nevrologii. 2011;(3):21–35. (In Russ).
- Şah O, Türkođan D, Küçük S, Takış G, Asadov R, Öztürk G, Ünver O, Ekinçi G. Neurodevelopmental Findings and Epilepsy in Malformations of Cortical Development. *Turk Arch Pediatr.* 2021;56(4):356–365. DOI: 10.5152/TurkArchPediatr.2021.20148.
- Лепесова ММ, Булегенова МГ, Аяганов ДН, Абасова ГБ, Мырзалиева БД, Исабекова АА, Казакенова АК, Мендигалиева НН, Худайбердиева ГК, Бисенбаева АА. Обоснование подходов к реализации концепции эволюционирования резистентных форм эпилепсии у детей раннего 99 возраста на основе сравнительного изучения клинко-нейрофизиологических, нейрорадиологических и иммунологических характеристик. Фармация Казахстана. 2014;(11):48–52.
Lepesova MM, Bulegenova MG, Ayaganov DN, Abasova GB, Myrzaliyeva BD, Isabekova AA, Kazakenova AK, Mendigaliyeva NN, Khudayberdiyeva GK, Bisenbayeva AA. Obosnovaniye podkhodov k realizatsii kontseptsii evolyutsionirovaniya rezistentnykh form epilepsii u detey rannego 99 vozrasta na osnove sravnitel'nogo izucheniya kliniko-neyrofiziologicheskikh. neyroradiologicheskikh i immunologicheskikh kharakteristik. Farmatsiya Kazakhstana. 2014;(11):48–52. (In Russ).
- Аяганов ДН, Лепесова ММ, Понятишин АЕ, Абасова ГБ, Исабекова А.А. Клинико-параклинические характеристики эпилептических энцефалопатий у детей раннего возраста. Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2016;1(42):3–9.
Ayaganov DN, Lepesova MM, Ponyatishin AE, Abasova GB, Isabekova AA. Kliniko-paraklinicheskiye kharakteristiki epilepticheskikh entsefalopatiy u detey rannego vozrasta. Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstan. 2016;1(42):3–9. (In Russ).
- Аяганов ДН. Клинико-иммунологические аспекты резистентных форм эпилепсии у детей раннего возраста: диссертация на соискание степени доктора философии (PhD). Казахстан. 2016;23–36.
Ayaganov DN. Kliniko-immunologicheskiye aspekty rezistentnykh form epilepsii u detey rannego vozrasta: dissertatsiya na soiskanie stepeni doktora filosofii (PhD). Kazakhstan. 2016;23–36. (In Russ).
- Nabbout R, Kuchenbuch M, Chiron C, Curatolo P. Pharmacotherapy for Seizures in Tuberous Sclerosis Complex. *CNS Drugs.* 2021;35(9):965–983. DOI: 10.1007/s40263-021-00835-8. Epub 2021 Aug 21. PMID: 34417984.
- Гапонова ОВ, Белоусова ЕД. Прогностические критерии инфантильных спазмов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011;(3):38–43.
Gaponova OV, Belousova ED. Prognosticheskiye kriterii infantil'nykh spazmov. Jepilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya. 2011;(3):38–43. (In Russ).
- Мухин КЮ, Петрухин АС, Холин АА. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд, 2011;679с.
Muhin KJu, Petruhin AS, Holin AA. Jepilepticheskie jencefalopatii i shozhie sindromy u detej. M.: ArtServis Ltd, 2011;679p. (In Russ).
- Pardo CA, Nabbout R, Galanopoulou AS. Mechanisms of epileptogenesis in pediatric epileptic syndromes: Rasmussen encephalitis, infantile spasms, and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRE). *Neurotherapeutics.* 2014;11(2):297–310. DOI: 10.1007/s13311-014-0265-2. PMID: 24639375; PMCID: PMC3996116.
- Barker-Haliski ML, Löscher W, White HS, Galanopoulou AS. Neuroinflammation in epileptogenesis: Insights and translational perspectives from new models of epilepsy. *Epilepsia.* 2017;(3):39–47. doi:10.1111/epi.13785. PMID: 28675559; PMCID: PMC5604891.
- Shandra O, Moshé SL, Galanopoulou AS. Inflammation in Epileptic Encephalopathies. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2017;(108):59–84. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2017.01.005.
- Dulac OJ, Chiron C. Malignant epileptic encephalopathies in children. *Baillieres Clin Neurol.* 1996;5(4):765–81.
- Kaminski RM, Rogawski MA, Klitgaard H. The potential of antiseizure drugs and agents that act on novel molecular targets as antiepileptogenic treatments. *Neurotherapeutics.* 2014;11(2):385–400. DOI: 10.1007/s13311-014-0266-1. PMID: 24671870; PMCID: PMC3996125.
- Brodie MJ, Besag F, Ettinger AB, Mula M, Gobbi G, Comai S, Aldenkamp AP, Steinhoff BJ. Epilepsy, Antiepileptic Drugs, and Aggression: An Evidence-Based Review. *Pharmacol Rev.* 2016;68(3):563–602. DOI: 10.1124/pr.115.012021. PMID: 27255267; PMCID: PMC4931873.
- Green JL, Dos Santos WF, Fontana ACK. Role of glutamate excitotoxicity and glutamate transporter EAAT2 in epilepsy: Opportunities for novel therapeutics development. *Biochem Pharmacology.* 2021;(193):114786. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114786.
- Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux PM, Blümcke I, Sander JW, Löscher W. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol.* 2016 Feb;131(2):211–234. DOI: 10.1007/s00401-015-1481-5. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26423537; PMCID: PMC4867498.
- Rana A, Musto AE. The role of inflammation in the development of epilepsy. *J Neuroinflammation.* 2018 May 15;15(1):144. DOI: 10.1186/s12974-018-1192-7. PMID: 29764485; PMCID: PMC5952578.
- Alyu F, Dikmen M. Inflammatory aspects of epileptogenesis: contribution of molecular inflammatory mechanisms. *Acta Neuropsychiatr.* 2017 Feb;29(1):1–16. DOI: 10.1017/neu.2016.47. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27692004.
- Valencia I. Epilepsy in systemic autoimmune disorders. *Semin Pediatr Neurol.* 2014 Sep;21(3):226–31. DOI: 10.1016/j.spen.2014.07.001. Epub 2014 Jul 31. PMID: 25510945.
- Howland RHJ. New developments with vagus nerve stimulation therapy. *Psuchosoc Nurs Ment Health Serv.* 2014;52(3):11–4.
- Зарубин АА, Михеева НИ, Филиппов ЕС, Белогорова ТА, Ваняркина АС, Шишкина АА. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных, рожденных в тяжелой асфиксии. *Acta Biomedica Scientifica.* 2017;2(114):95–101.
Zarubin AA, Mikheyeva NI, Filippov ES, Belogorova TA, Vanyarkina AS, Shishkina AA. Gipoksicheski-ishemicheskaya entsefalopatiya u novorozhdennykh. rozhdennykh v tyazhelyo asfiksii. Acta Biomedica Scientifica. 2017;2(114):95–101. (In Russ).
- Маджидова ЕН, Рахимбаева ГС, Азизова РБ. Нейроиммунопатогенетические механизмы эпилепсии. Журн. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014;6(1):15–18.
Madzhidova EN, Rakhimbaeva GS, Azizova RB. Neuroimmunopatogeneticheskiye mekhanizmy epilepsii. Zhurn. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya. 2014;6(1):15–18. (In Russ).
- Пальчик АБ, Федорова ЛФ, Понятишин АЕ. Неврология недоношенных детей. М.: МЕДпресс-информ. 2012;352с.
Pal'chik AB, Fedorova LF, Ponyatishin AE. Nevrologiya nedonoshennykh detej. M.: MEDpress-inform. 2012;352p. (In Russ).
- Viviani B, Gardoni F, Marinovich M. Cytokines and neuronal ion channels in health and disease. *Int. Rev. Neurobiol.* 2013;(82):247–263.
- Закарян АВ, Казарян ГЗ, Закарян ГВ, Мелконян ММ, Овсепян ЛМ. Содержание цитокинов и обмен ганглиозидов при

- экспериментальном отеке мозга. Биомедицинская химия. 2011;57(4):455–460.
- Zakaryan AV, Kazaryan GZ, Zakaryan GV, Melkonyan MM, Ovsepyan LM. Soderzhaniye tsitokinov i obmen gangliozidov pri eksperimentalnom oteke mozga. Biomeditsinskaya khimiya. 2011;57(4):455–460. (In Russ).
31. Li G, Bauer S, Nowak M, Norwood B, Tackenberg B, Rosenow F, Knake S, Oertel WH, Hamer HM. Cytokines and epilepsy. Seizure. 2011 Apr;20(3):249–56. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.12.005. Epub 2011 Jan 8. PMID: 21216630.
 32. Soltani Khaboushan A, Yazdanpanah N, Rezaei N. Neuroinflammation and Proinflammatory Cytokines in Epileptogenesis. Mol Neurobiol. 2022 Mar;59(3):1724–1743. DOI: 10.1007/s12035-022-02725-6. Epub 2022 Jan 11. PMID: 35015252.
 33. Аяганов ДН. Клинико-иммунологическая характеристика резистентных форм эпилепсии у детей раннего возраста. Астана медициналық журналы. 2015;(4):152–157. Ajaganov DN. Kliniko-immunologicheskaja harakteristika rezistentnyh form jepilepsii u detej rannego vozrasta. Astana medicinalyq zhurnaly. 2015;(4):152–157. (In Russ).
 34. Kamali AN, Zian Z, Bautista JM, Hamedifar H, Hossein-Khannazer N, Hosseinzadeh R, Yazdani R, Azizi G. The Potential Role of Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in Epilepsy Pathogenesis. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2021;21(10):1760–1774. DOI: 10.2174/1871530320999201116200940. PMID: 33200702.
 35. Аяганов ДН, Лепесова ММ, Абасова ГБ, Булегенова МГ, Исабекова АА, Апселенов ЖТ. Иммунологические нарушения при синдроме Веста. Вестник Казахского национального медицинского университета. 2016;(2):110–115. Ayaganov DN, Lepesova MM, Abasova GB, Bulegenova MG, Isabekova AA, Apseleenov Zht. Immunologicheskije narusheniya pri sindrome Vesta. Vestnik Kazakhskogo natsionalnogo meditsinskogo universiteta. 2016;(2):110–115. (In Russ).
 36. Куликова СЛ, Лихачев СА, Козырева ИВ, Белая СА, Иванов СА, Зайцев ИИ, Савченко МА, Попко РП, Талабаев МВ, Антоненко АИ, Науменко ДВ, Свинковская ТВ, Овсянктна ГИ. Этиология фармакорезистентной эпилепсии у детей: одноцентровое ретроспективное когортное исследование. Неврология Нейрохирургия. Восточная Европа. 2020;10(1):19–29. Kulikova SL, Likhachev SA, Kozyreva IV, Belaya SA, Ivanov SA, Zaytsev II, Savchenko MA, Popko RP, Talabayev MV, Antonenko AI, Naumenko DV, Svinkovskaya TV, Ovsyanktna GI. Etiologiya farmakorezistentnoy epilepsii u detey: odnotsentrovoye retrospektivnoye kogortnoye issledovaniye. Nevrologiya Neyrokhirurgiya. Vostochnaya Evropa. 2020;10(1):19–29. (In Russ).
 37. Лепесова ММ, Булегенова МГ, Аяганов ДН, Абасова ГБ, Мырзалиева БД, Исабекова АА, Казаменова АК, Мендигалиева НН, Худайбердиева ГК, Бисенбаева АА. Обоснование подходов к реализации концепции эволюционирования резистентных форм эпилепсии у детей раннего возраста на основе сравнительного изучения клинико-нейрофизиологических, нейрорадиологических и иммунологических характеристик. Фармация Казахстана. 2014;(11):48–52. Lepesova MM, Bulegenova MG, Ajaganov DN, Abasova GB, Myrzaliev BD, Isabekova AA, Kazakenova AK, Mendigaliev NN, Hudajberdieva GK, Bisenbaeva AA. Obosnovanie podhodov k realizacii koncepcii jevoljucionirovaniya rezistentnyh form jepilepsii u detej rannego vozrasta na osnove sravnitel'nogo izuchenija kliniko-nejrofiziolozicheskikh, nejroradiologicheskikh i immunologicheskikh harakteristik. Farmacija Kazahstana. 2014;(11):48–52. (In Russ).
 38. Закарян АВ, Казарян ГЗ, Закарян ГВ, Мелконян ММ, Овсепян ЛМ. Содержание цитокинов и обмен ганглиозидов при экспериментальном отеке мозга. Биомедицинская химия. 2011;57(4):455–460. Zakaryan AV, Kazaryan GZ, Zakaryan GV, Melkonjan MM, Ovsepyan LM. Soderzhanie citokinov i obmen gangliozidov pri jeksperimental'nom oteke mozga. Biomeditsinskaya himiya. 2011;57(4):455–460. (In Russ).
 39. Белоусова ЕД, Яблонская МИ, Тагирова МК, Куликова СЛ, Лихачев СА. Иммунообусловленные эпилепсии у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015;60(5):26–32. Belousova ED, Yablonskaya MI, Tagirova MK, Kulikova SL, Likhachev SA. Immunoobuslovlennyye epilepsii u detey. Rossijskiy vestnik perinatalogii i pediatrii. 2015;60(5):26–32. (In Russ).
 40. Панина ЮС, Дмитриенко ДВ, Сапронова МР. Клинический случай ранней диагностики аутоиммунной эпилепсии. Доктор.ру. 2019;1(156):10–13. Panina YuS, Dmitriyenko DV, Sapronova MR. Klinicheskij sluchay ranney diagnostiki autoimunnoy epilepsii. Doktor.ru. 2019;1(156):10–13. (In Russ).
 41. Brandtzaeg P. The mucosal immune system and its integration with the mammary glands. J. Pediatr. 2010;156 (2):8–15.
 42. Воронова АВ. Иммуноглобулины и стероиды в лечении детей с резистентными формами эпилепсии (научный обзор и личные наблюдения). Международный неврологический журнал. 2014;5(67):11–18. Voronova AV. Immunoglobuliny i steroidy v lechenii detey s rezistentnymi formami epilepsii (nauchnyy obzor i lichnyye nablyudeniya). Mezhdunarodnyy nevrologicheskij zhurnal. 2014;5(67):11–18. (In Russ).
 43. Горелик ЕЮ, Скрипченко НВ, Лапин СВ, Вильниц АА, Скрипченко ЕЮ, Астапова АВ, Марченко НВ, Войтенков ВБ, Мошников АН. Аутоиммунный энцефалит, ассоциированный с антителами к глутаматдекарбоксилазе, в педиатрической практике. Практическая медицина. 2020;3(18):75–81. Gorelik EYu, Skripchenko NV, Lapin SV, Vilnits AA, Skripchenko EYu, Astapova AV, Marchenko NV, Voytenkov VB, Moshnikova AN. Autoimunnyy entsefalit. assotsirovanny s antitelami k glutamatdekarboksilaze. v pediatricheskoy praktike. Prakticheskaya meditsina. 2020;3(18):75–81. (In Russ).
 44. Quek AML, Britton JW, McKeon A, So E, Lennon VA, Shin C et al. Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. Arch. Neurol. 2012;69(5):582–93. DOI: 10.1001/archneurol.2011.2985
 45. 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.
 46. Wu Y, Liu A, Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. Autoimmune factors and epilepsy]. 2017 Dec 28;42(12):1452–1457. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.12.015.
 47. Holzer FJ, Seeck 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.
 48. Majoie HJ, Rijkers K, Berfelo MW, Hulsman JA, Myint A, Schwarz M, Vles JS. Vagus nerve stimulation in refractory epilepsy: effects on pro- and anti-inflammatory cytokines in peripheral blood. Neuroimmunomodulation. 2011;18(1):52–6.
 49. Kramme C, Bien CG. Immunvermittelte Epilepsien und Enzephalopathien [Immune-mediated epilepsy and encephalopathy]. Nervenarzt. 2013 Apr;84(4):442–9. German. DOI: 10.1007/s00115-012-3605-7.
 50. Leary LD. Autoimmune Epilepsy in Children: Unraveling the Mystery. Pediatr Neurol. 2020 Nov;112:73–77. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.03.016.
 51. Suleiman J, Dale RC. The recognition and treatment of autoimmune epilepsy in children. Dev Med Child Neurol. 2015 May;57(5):431–40. DOI: 10.1111/dmcn.12647. Epub 2014 Dec 8. PMID: 25483277.
 52. Bhatia S, Schmitt SE. Treating Immune-Related Epilepsy. Curr Neurol Neurosci Rep. 2018 Feb 14;18(3):10. DOI: 10.1007/s11910-018-0821-y. PMID: 29445957.
 53. Hermann BP, Jones JE, Jackson DC, Seidenberg M. Starting at the beginning: the neuropsychological status of children with new-onset epilepsies. Epileptic Disord. 2012;14:1684–1694.
 54. Ramm-Petersen A, Selmer KK, Nakken KO. Glucose transporter protein type 1 (GLUT-1) deficiency syndrome. Tidsskr Nor Laegeforen. 2011;6:828–831.