

*На правах рукописи*

**Корякина Оксана Валерьевна**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ТЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПАРОКСИЗМОВ У ДЕТЕЙ  
И ОБОСНОВАНИЕ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ**

14.00.09 – педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» на базе Областной детской клинической больницы № 1 г. Екатеринбурга

### **Научный руководитель**

доктор медицинских наук, профессор

**Ковтун Ольга Петровна**

### **Официальные оппоненты**

доктор медицинских наук, профессор

**Царькова Софья Анатольевна**

доктор медицинских наук

**Шершевер Александр Сергеевич**

### **Ведущая организация**

Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии, Росмедтехнологий, г. Москва

Защита состоится «16» октября 2007 г. в 10 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.102.02 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава (620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, 17), а с текстом автореферата - на сайте академии [www.usma.ru](http://www.usma.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2007 г.

Ученый секретарь совета по защите докторских и кандидатских диссертаций  
доктор медицинских наук, профессор

**Рождественская Е. Д.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Одной из наиболее актуальных проблем педиатрии и неврологии остаются судорожные состояния у детей. Распространенность судорог среди детского населения значительно варьирует: от 4 до 20 на 1000 родившихся живыми [Гузева В.И., 1983; Темин П.А., 1999; Барашнев Ю.И., 2001], при этом заболеваемость эпилептическими синдромами и эпилепсией колеблется от 5 до 10 случаев на 1000 населения [Гусев Е.И., 1999; Карлов В.А., 2000; Петрухин А.С., 2000].

Большинство авторов объясняют высокую частоту возникновения судорожных пароксизмов у детей возрастной предрасположенностью организма, связанной с морфофункциональной незрелостью головного мозга, повышенным тонусом паллидарной системы, активностью гиппокампа, задержкой созревания тормозных систем, недостаточной миелинизацией нервных волокон и др. [Фербер Д. А., 1990; Беляева И. А., 1999; Бадалян Л.О., 2001; Петрухин А. С., 2004].

За последние годы накоплен значительный материал по изучению этиологии, патогенеза, клиники судорожных пароксизмов и эпилепсии у детей, разработаны стандарты диагностики, определена стратегия лечения.

Несмотря на достигнутые успехи, многие аспекты данной проблемы остаются нерешенными. Разноречивы мнения исследователей относительно роли отдельных факторов риска, влияющих на развитие и формирование эпилептических пароксизмов у детей, а именно, перенесенного перинатального поражения ЦНС, генетической предрасположенности и т.д. [Hauser A., 1993; Капранова Е.И., 1994; Annegers J.F., 1995; Никанорова М. Ю., 1998; Темин П.А., 1999; Мухин К. Ю., 2000; Барашнев Ю. И., 2001].

Недостаточно сведений о состоянии соматического фона, особенностях течения эпилептических пароксизмов в сочетании с различной патологией детства. При этом в ряде работ подчеркивается роль сопутствующих заболеваний, которая, возможно, создает патологическую импульсацию в головном мозге, снижает компенсаторные возможности организма и оказывает влияние на кли-

ническую картину болезни [Яковлев Г. М., 1990; Шматко В. Г., 1991; Евсеев В. А., 2002].

В последние годы особый интерес среди педиатров, неврологов и иммунологов проявляется к изучению механизма взаимодействия нервной и иммунной систем. Единство такого функционирования очевидно. Вместе с тем, в результате их тесного взаимодействия при патологии ЦНС создаются условия для формирования и иммунных нарушений. В современной литературе представлены противоречивые сообщения о характере иммунологических изменений, имеются указания на развитие иммунной недостаточности с угнетением клеточного и гуморального звеньев иммунитета [Зотова В. В., 1989; Малашиха Ю. А., 1999; Шмакова Е. А., 2002; Корнева Е. А., 2005]. В тоже время ряд авторов высказывают предположения относительно гипотезы аутоиммунной природы заболевания [Мухаринская В. С., 1980; Морозов С. Г., 1996; Беляева И. А., 1999; Евсеев В. А., 2002].

В опубликованных работах по-прежнему нет сведений о различиях иммунного ответа при эпилептических пароксизмах у детей, обусловленных возрастом больных, характером приступов, состоянием исходного фона.

До сих пор недостаточно изучены вопросы воздействия длительной противосудорожной терапии на деятельность иммунокомпетентных клеток ребенка. При этом нет единой точки зрения среди исследователей относительно целесообразности назначения иммуномодулирующих препаратов в комплексном лечении больных при данной патологии, не разработаны показания для проведения иммунокорректирующей терапии.

Таким образом, широкая распространенность эпилептических пароксизмов у детей, отсутствие четких представлений о соматической отягощенности больных, риск формирования иммунных нарушений и обоснование применения иммуномодулирующих создают необходимость проведения данного исследования.

### **Цель исследования**

Выявить клинико-иммунологические особенности течения эпилептических пароксизмов у детей и разработать показания для применения иммунокорригирующей терапии.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать анамнез и выделить факторы риска, определяющие развитие и формирование эпилептических пароксизмов у детей.
2. Представить клинико-инструментальную характеристику течения эпилептических пароксизмов в зависимости от возраста больных.
3. Провести анализ соматического состояния пациентов и определить структуру сопутствующих заболеваний.
4. Выявить особенности иммунного ответа у детей, страдающих эпилептическими пароксизмами, в зависимости от возраста, характера приступов и сопутствующей патологии.
5. Установить влияние длительного приема антиконвульсантов, на иммунологическое состояние больных, в зависимости от метода антиэпилептической терапии.
6. Разработать, на основании результатов иммунологического исследования, показания для проведения иммунокорригирующей терапии.
7. Оценить эффективность применения препарата «Дельтаран» в комплексном лечении эпилептических пароксизмов у детей.

### **Научная новизна**

В результате проведенного исследования установлены общие закономерности иммунологических нарушений при эпилептических пароксизмах у детей в виде угнетения клеточного звена иммунитета и снижения активности фагоцитоза. В настоящей работе представлены особенности реакции иммунной системы в зависимости от возраста больных: у детей дошкольного возраста изменения касались преимущественно клеточного звена иммунитета с преобладанием CD8<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup> лимфопении, у пациентов школьного возраста нарушения характеризовались снижением показателей нейтрофильного фагоцитоза.

Впервые показано, что степень выраженности иммунологических изменений определяется характером эпилептических приступов: наличие у детей генерализованных припадков сопровождалось существенным угнетением клеточного иммунитета со снижением всех субпопуляций лимфоцитов. Доказано, что применение политерапии ведет к наиболее выраженным иммунологическим нарушениям, которые характеризуются угнетением клеточного и гуморального иммунитета, что подчеркивает преимущество монотерапии.

В отличие от ранее выполненных работ выделены группы высокого риска среди детей, страдающих эпилептическими пароксизмами, по формированию иммунных нарушений. Впервые разработан алгоритм, в ходе которого среди иммунологических показателей выделены наиболее значимые параметры, позволяющие с помощью прогностического правила определить категорию пациентов, нуждающихся в иммунокоррекции.

На основании результатов исследования патогенетически обоснована необходимость применения иммуномодулирующих препаратов в комплексном лечении больных. Установлено, что назначение препарата «Дельтаран» способствовало восстановлению показателей клеточного иммунитета, снижению частоты ОРВИ и наиболее благоприятному течению основного заболевания.

### **Практическая значимость**

В проведенной работе представлены особенности клинической картины эпилептических пароксизмов у детей. Показано развитие стойких изменений иммунологических параметров, влияние возраста, характера приступов, отягощенного соматического фона и метода антиэпилептической терапии на реакцию иммунной системы у детей, страдающих эпилептическими пароксизмами. На основании полученных данных выделены группы высокого риска, угрожаемые по формированию длительных иммунных нарушений.

Разработан алгоритм, позволяющий по значимым иммунологическим параметрам с высокой чувствительностью и специфичностью (более 80%) определить необходимость проведения иммунокорригирующей терапии. Эти материала-

лы помогут педиатрам и неврологам дифференцированно подходить к вопросу о целесообразности назначения иммуномодулирующих препаратов в комплексном лечении больных, страдающих эпилептическими пароксизмами.

Обосновано применение препарата «Дельтаран» у детей, имеющих стойкие нарушения иммунитета. Назначение препарата позволило достигнуть клинико-иммунологической эффективности: восстановить до возрастной нормы показатели клеточного звена иммунитета и снизить частоту заболеваемости ОРВИ у детей, страдающих эпилептическими пароксизмами.

Таким образом, полученные сведения дают основание практическим врачам комплексно проводить реабилитацию детей, страдающих эпилептическими пароксизмами, выделить группу риска по формированию длительных иммунных нарушений и индивидуально подходить к вопросам терапии.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Эпилептические пароксизмы у детей приводят к формированию стойких отклонений иммунологических параметров с преимущественным снижением содержания субпопуляций CD8<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup> лимфоцитов и угнетением активности нейтрофильного фагоцитоза.

2. Характер и степень выраженности иммунологических нарушений при эпилептических пароксизмах у детей зависят от возраста больных, типа приступа, соматической отягощенности и метода антиэпилептической терапии.

3. Больные, страдающие эпилептическими пароксизмами не менее одного года, являются группой риска по развитию вторичной иммунной недостаточности и требуют проведения иммунокорректирующей терапии.

4. Включение препарата «Дельтаран» в комплекс лечения при эпилептических пароксизмах у детей способствует восстановлению показателей клеточного звена иммунитета, снижению частоты ОРВИ и более благоприятному течению основного заболевания.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практическую работу неврологического отделения ОДКБ № 1, поликлинической службы и неврологического отделения на базе ДГКБ № 9 (г. Екатеринбург). Основные положения работы включены в лекционный курс и тематику практических занятий для курсантов ФУВ, аспирантов, ординаторов, интернов и обучения студентов на кафедре неврологии детского возраста и неонатологии ГОУ ВПО УГМА Росздрава.

### **Апробация материалов диссертации**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Актуальные проблемы эпилептологии» (Екатеринбург, 2005), заседании общества нейрохирургов и неврологов Свердловской области (Екатеринбург, 2005), итоговой научной сессии молодых ученых УГМА (Екатеринбург, 2006, 2007), ежегодной областной конференции врачей-педиатров и неврологов (Екатеринбург, 2006), ежегодной конференции врачей-педиатров и иммунологов (Екатеринбург, 2007).

Работа апробирована на заседании проблемной комиссии по педиатрии ГОУ ВПО УГМА Росздрава 13 июня 2007 года.

Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 10 печатных работ, из них 2 в ведущих рецензируемых научных журналах.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, внедрения результатов исследования в практику здравоохранения. Работа изложена на 143 страницах машинописного текста, включает библиографический список из 185 источников (в том числе 65 зарубежных), 48 таблиц, 7 рисунков и 3 клинических примера.



## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Работа основана на изучении результатов клинико-инструментального и лабораторного обследования 102 детей, страдающих эпилептическими пароксизмами, госпитализированных в неврологическое отделение ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга в период с 2003 – 2006 гг. (гл. врач – к.м.н. Боярский С. Н.). Катамнестическое наблюдение проводилось через 1, 2 и 12 месяцев от первичного исследования.

Согласно Международной классификации эпилептических пароксизмов (1981г.) все пациенты были разделены на три группы: группа 1 – больные с генерализованными приступами (n=19); группа 2 – дети с парциальными приступами с вторичной генерализацией (n=32); группа 3 – пациенты с парциальными припадками (n=51). Среди больных выделены две возрастные группы: группа 1 – дети в возрасте с 3 до 7 лет (n=44); группа 2 – больные 7 – 14-летнего возраста (n=58).

Критерии исключения: дети младше 3-х и старше 14-и летнего возраста, больные с единичными эпилептическими приступами, пароксизмами неэпилептического генеза, грубым органическим поражением ЦНС и задержкой развития.

Протокол исследования включал сбор анамнеза, оценку неврологического и соматического статуса, функционального состояния внутренних органов и систем, иммунологических параметров. По показаниям больные консультированы специалистами: педиатром, гастроэнтерологом, эндокринологом, кардиологом, ЛОР-врачом, нефрологом.

В работе использованы следующие методы: электроэнцефалография (ЭЭГ) – на восьмиканальном электроэнцефалографе «Мицар – ЭЭГ-201» (340 исследований), КТ или МРТ головного мозга, с использованием аппарата Somatom Emotion фирмы «Siemens».

Комплексная оценка иммунологического статуса больных проводилась в отделе клинической иммунологии ОДКБ № 1 (научный руководитель д.м.н., профессор Тузанкина И.А., зав. лабораторией – к.м.н. Мурзина М. М.).

Проведен анализ лейкоцитарной формулы с определением абсолютного количества лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов. Методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител производства ООО «Сорбент» (г. Москва) проведена количественная оценка популяций и субпопуляций лимфоцитов с определением содержания CD3+ (Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы/индукторы), CD8+ (Т-супрессоры / цитотоксические клетки), CD20+ (В-лимфоциты), CD16+ (натуральные киллеры). Уровень сывороточных иммуноглобулинов А, М, G определялся методом простой радиальной иммунодиффузии (G. Mancini et al.) с использованием моноспецифических и стандартных сывороток НИИ им. Гамалея. Концентрация общего иммуноглобулина Е определялась методом трехфазного иммуноферментного анализа фотометром «Labsystems Multiskan MS». Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов оценивались в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза микробными полисахаридами (зимозаном) с латексными частицами. Всего взято 337 проб крови, с определением 24 показателей, выполнено 8088 исследований.

Для оценки эффективности лечения проведено плацебо контролируемое исследование с использованием препарата «Дельтаран» (лиофилизированный порошок, в состав которого входит дельта-сон индуцирующий пептид 0,0003 г и 0,003 г глицина). В качестве плацебо использовался порошок, содержащий 0,003 г глицина. Исследование проводилось по согласованию с этическим комитетом ОДКБ № 1. Перед применением препарат и плацебо разводили физиологическим раствором, вводили интраназально с помощью мерной пипетки по 1 ампуле (10 капель) 1 раз в день. Назначение проводилось на фоне противосудорожной терапии, по схеме в течение 2-х месяцев. Эффективность лечения оценивалась по клиническим, электрофизиологическим и иммунологическим критериям через 1, 2 и 12 месяцев.

Больные были разделены на группы: группа 1 – дети дошкольного возраста, получающие «Дельтаран» (n=21); группа 1А – пациенты дошкольного возраста, получающие плацебо (n=23); группа 2 – больные школьного возраста, получающие «Дельтаран» (n=25); группа 2А – дети школьного возраста, получающие плацебо (n=33). Отбор в группы производился случайным методом, дети сравниваемых групп были сопоставимы по характеристикам анамнеза, данным неврологического, соматического статуса и показателям иммунограммы.

В качестве контрольной группы на базе ОДКБ № 1 в отделе клинической иммунологии были обследованы 40 практически здоровых детей, из них дошкольников было 19 человек и школьников 21. Все дети не имели жалоб и отклонений со стороны неврологической и соматической систем. Исследование включало осмотр педиатра, забор крови для определения иммунологических параметров. При сравнительном анализе данных иммунограммы у детей контрольной группы, выявлены достоверные возрастные различия ( $p < 0,05$ ).

Статистическая обработка материала проводилась методом вариационной статистики с использованием программ Microsoft Excel. Достоверность полученных результатов оценивалась парным методом по t - критерию Стьюдента, различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Для анализа данных применялись методы суммарных статистик, корреляционного и дискриминантного анализа. Для построения разрешающего правила по предложенной выборке были использованы математические методы распознавания образов, реализованные в пакетах «STATGRAPH», «КВАЗАР», «КВАЗАР-ПЛЮС» (разработанные Институтом механики и математики УрО РАН).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

При анализе перинатального периода исследуемой группы детей выявлено, что более половины больных (57,8%) перенесли гипоксию, в основном легкой и средней степени тяжести и сформировали клинику перинатального поражения ЦНС.

Важная роль в развитии эпилептических пароксизмов принадлежит генетическим факторам. В нашем исследовании у 25,5% больных при опросе родителей имелись указания на наличие повторных судорог у родственников первой и второй степени родства. У каждого четвертого ребенка регистрировались фебрильные судороги в анамнезе.

Необходимо отметить, что при сравнительном анализе анамнестических данных не наблюдалось достоверных отличий по частоте встречаемости неблагоприятных факторов у больных с генерализованными, парциальными и парциальными приступами с вторичной генерализацией ( $p > 0,05$ ). Таким образом, возможными факторами риска, определяющими развитие эпилептических пароксизмов, являются: отягощенный перинатальный период, генетическая предрасположенность, наличие фебрильных судорог в анамнезе.

При анализе структуры эпилептических пароксизмов отмечено, что чаще среди больных регистрировались дети с парциальными приступами (50,0%), парциальные припадки с вторичной генерализацией наблюдались у каждого третьего ребенка (31,4%). Генерализованные приступы встречались реже, и определялись в 19,6% случаев. Следует подчеркнуть, что структура эпилептических пароксизмов была однородной и не зависела от возраста больных ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, полученные сведения совпадают с литературными данными, согласно которым среди больных в возрасте до 15 лет парциальные приступы составляют абсолютное большинство до 70% и одинаково часто наблюдаются в различные возрастные периоды [Петрухин А. С., 2000; Никанорова М. Ю., 2001; Трошин В. Д., 2002].

В клинической картине эпилептических пароксизмов у большинства детей определялась микроочаговая неврологическая симптоматика: изменение сухожильных рефлексов, мышечного тонуса, отклонения со стороны черепных нервов. Соматические заболевания наблюдались практически у половины пациентов (45,1%). При этом у больных в возрасте с 3 до 7 лет достоверно чаще определялось три и более сопутствующих заболеваний.

Анализ структуры соматической патологии, показал, что в группе детей дошкольного возраста чаще наблюдались аллергические заболевания ( $p < 0,05$ ), у пациентов школьного возраста преобладали эндокринные нарушения в виде ожирения ( $p < 0,05$ ). По результатам исследования к категории «часто болеющие дети» относилось 37,2% пациентов, причем среди них преобладали больные в возрасте с 3-х до 7-и лет – 47,7%. Таким образом, получены сведения о значительном представительстве сопутствующей патологии у больных, страдающих эпилептическими пароксизмами.

Объективным методом верификации эпилептических приступов является ЭЭГ–исследование. При анализе электроэнцефалограмм нами выявлено, что эпилептиформная активность регистрировалась у 62,7% больных. Следует отметить, что у пациентов дошкольного возраста чаще определялась эпилептиформная активность, чем у детей в возрасте с 7 до 14 лет ( $p < 0,05$ ), что, возможно, связано с морфофункциональными особенностями ЦНС и формированием ритмики биоэлектрической активности головного мозга [Благослонова Н. К., 2000; Зенков Л. Р., 2002; Мухин К. Ю., 2004].

В диагностике этиологии эпилептических пароксизмов методам нейровизуализации (МРТ, КТ головного мозга) принадлежит приоритетное значение. По результатам проведенного исследования структурные изменения головного мозга установлены у трети пациентов: перивентрикулярная лейкоэнцефалопатия – 31,0%, расширение субарахноидального пространства и вентрикуломегалия – 27,5%, мезиальный темпоральный склероз – 20,6%. Характерно, что морфологические изменения в ЦНС преобладали у больных с парциальными приступами, нежели с генерализованными ( $p < 0,05$ ), что может указывать на симптоматический характер припадков. Однако отсутствие морфологических очагов в церебральных структурах не исключает наличие эпилептических приступов [Алиханов А. А., 2000; Гусев Е. И., 2000; Мухин К. Ю., 2002].

В последнее время при эпилептических пароксизмах многими исследователями отмечались изменения в системе клеточного и гуморального иммунитета

больных [Малашхия Ю.А., 1996; Манасян Н.Г., 1996; Евсеев В.А., 2002; Шмакова Е.А., 2002; Крыжановский Г.Н., 2003].

При оценке результатов проведенного исследования, нами установлено, что у больных наблюдались стойкие изменения иммунологических параметров. Причем, характер иммунных нарушений определялся возрастом детей (табл. 1). Так, в группе пациентов дошкольного возраста основные отклонения были связаны с угнетением Т-клеточного звена иммунитета в виде CD8+ и CD16+ лимфопении. По мнению некоторых авторов, данные субпопуляции лимфоцитов наиболее чувствительны к воздействию различных повреждающих факторов [Ярилин А.А., 1999; Крыжановский Г.Н., 2003]. У больных школьного возраста отмечалось снижение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов в течение всего периода наблюдения.

Таблица 1

Сравнительная динамика значимых иммунологических показателей  
в зависимости от возраста больных

Возраст больных	Показатели, $\times 10^9$ /л	Первичное исследование	Исследование через 12 мес.
3 – 7 лет	CD 8+ лимф. CD 16+лимф.	n =44 M±m	n =31 M±m
		0,85±0,08*	0,79±0,08*
		0,26±0,04*	0,28±0,03*
7 – 14 лет	Фаг.% сп. ФЧ сп. Фаг.% ст. ФЧ ст.	n =58 M±m	n =45 M±m
		54,40±4,80*	53,86±5,09*
		7,54±0,30 *	7,25±0,27 *
		69,67±3,74*	67,77±4,04*
		7,43±0,27 *	6,98±0,32 *

\* При сравнении показателей у больных и здоровых детей  $p < 0,05$ .

Таким образом, в работе показаны возрастные особенности иммунных нарушений у детей, страдающих эпилептическими пароксизмами.

При проведении анализа иммунологических параметров у больных в зависимости от характера приступов было выявлено, что у пациентов дошкольного возраста с генерализованными и парциальными припадками с вторичной генерализацией отмечались более выраженные иммунологические нарушения, чем у детей с парциальными пароксизмами (табл. 2). В первую очередь, необходимо

выделить больных с генерализованными приступами, у которых наблюдалось достоверное снижение таких показателей, как общее количество лейкоцитов, лимфоцитов и всех субпопуляций лимфоцитов. У детей с парциальными приступами с вторичной генерализацией также отмечались выраженные нарушения в виде лимфопении и снижения субпопуляций CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ ( $p<0,05$ ). В группе пациентов исключительно с парциальными приступами изменения иммунного статуса оказались минимальными – определялась CD16+ лимфопения ( $p<0,05$ ). Необходимо отметить, что отклонения, выявленные при первичном исследовании, носили стойкий характер, и не достигали уровня здоровых детей через 12 мес. катamnестического наблюдения.

Таблица 2

Сравнительная динамика значимых иммунологических показателей больных дошкольного возраста в зависимости от характера приступов

Характер приступа	Показатели, $\times 10^9$ /л	Первичное исследование	Исследование через 12 мес.
Генерализованные приступы		n =7 M±m	n =7 M±m
	Лейкоциты	5,30±0,39*	5,43±0,29*
	Лимфоциты	2,53±0,10*	2,46±0,15*
	CD 3+ лимф.	1,92±0,09*	1,84±0,11*
	CD 4 + лимф.	1,09±0,03*	1,17±0,10*
	CD 8+ лимф.	0,75±0,05*	0,58±0,03*
	CD 16+лимф.	0,22±0,01*	0,21±0,03*
Парциальные приступы с вторичной генерализацией		n =14 M±m	n =10 M±m
	Лимфоциты	2,65±0,14*	2,41±0,17*
	CD 3+ лимф.	1,90±0,08*	1,84±0,11*
	CD 4 + лимф.	1,23±0,06*	1,17±0,11*
	CD 8+ лимф.	0,67±0,04*	0,67±0,06*
Парциальные приступы		n =28 M±m	n =19 M±m
	CD 16+лимф.	0,28±0,04*	0,38±0,03*

\* При сравнении показателей у больных и здоровых детей  $p<0,05$ .

Характерные изменения регистрировались у больных школьного возраста, касающиеся фагоцитарного звена иммунитета. Во всех группах, независимо от характера приступов определялось снижение относительного количества фагоцитирующих нейтрофилов и фагоцитарного числа как спонтанного, так и сти-

мулированного фагоцитоза ( $p < 0,05$ ), причем такая же закономерность прослеживается и через 12 мес. наблюдения.

Итак, при проведении исследования выявлено, что у больных независимо от характера приступов отмечаются возрастные особенности иммунного ответа: угнетение клеточного звена иммунитета у детей дошкольного возраста и снижение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов у больных в возрасте с 7 до 14 лет. Кроме того, в работе показано, что степень выраженности иммунологических нарушений у пациентов в возрасте с 3 до 7 лет зависела от характера приступов. Наиболее существенные изменения отмечались в группе пациентов с генерализованными и парциальными припадками с вторичной генерализацией, возможно, обусловленные генетически детерминированной взаимосвязью и более тяжелым течением приступов.

Проведенный сравнительный анализ данных иммунограммы в зависимости от соматической отягощенности показал, что у больных в возрасте с 3 до 7 лет независимо от наличия сопутствующей патологии определялась CD8+ лимфопения ( $p < 0,05$ ). В группе пациентов с соматическими заболеваниями наблюдалась эозинофилия, снижение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов и, в отличие от детей без сопутствующей патологии, зарегистрировано нормальное содержание CD3+ и CD20+ лимфоцитов. У больных школьного возраста в обеих группах отмечалось снижение показателей нейтрофильного фагоцитоза ( $p < 0,05$ ). На фоне изменения соматического состояния наблюдалась гипериммуноглобулинемия E и снижение ЦИК ( $p < 0,05$ ).

Благодаря появлению современных антиэпилептических препаратов возникла возможность эффективного лечения судорожных состояний и эпилепсии. Нами проведена оценка противосудорожной терапии исследуемой группы детей. При поступлении в стационар антиконвульсанты получали все больные, средняя продолжительность приема препаратов у пациентов дошкольного возраста составила  $1,70 \pm 0,03$  лет, школьного возраста –  $4,08 \pm 0,05$  лет. В большинстве случаев проводилась монотерапия, чаще всего применялись вальпроаты. Политерапию получал каждый третий ребенок, в основном в виде комбинации



вальпроатов и карбамазепинов.

Анализ иммунологических показателей в зависимости от метода противосудорожной терапии показал негативное влияние политерапии на иммунный статус исследуемых детей. Так, у больных дошкольного возраста независимо от принципа терапии наблюдалась CD8+ и CD16+ лимфопения ( $p < 0,05$ ). В группе детей, получающих комбинацию противосудорожных препаратов определялись лейкопения, гипоиммуноглобулинемия А и М, снижение показателей нейтрофильного фагоцитоза. У пациентов школьного возраста, принимающих противосудорожное лечение в виде монотерапии, зарегистрировано угнетение нейтрофильного фагоцитоза. В группе больных, получающих комбинацию препаратов, выявлялась дисиммуноглобулинемия – снижение Ig А, G и увеличение Ig E ( $p < 0,05$ ). Таким образом, очевидно преимущество монотерапии, в связи с наиболее иммунодепрессивным действием политерапии.

Методом дискриминантного анализа для детей с эпилептическими пароксизмами разработан алгоритм, позволяющий определить категорию больных, нуждающихся в иммунокоррекции.

По данным иммунограммы выделены существенные показатели в абсолютных значениях, с уровнем значимости отличий  $p < 0,05$ . Для пациентов в возрасте с 3 до 7 лет включены следующие параметры: лейкоциты, лимфоциты, CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ и CD20+ лимфоциты. Для больных с 7 до 14 лет: CD3+, CD20+ лимфоциты, относительное количество нейтрофилов спонтанного фагоцитоза, фагоцитарное число спонтанного и стимулированного фагоцитоза и абсолютное количество нейтрофилов спонтанного фагоцитоза.

По формулам рассчитываются суммы ( $S_1$  и  $S_2$ ): из произведения иммунологического параметра и коэффициента, рассчитанного программой распознавания, и константы (табл. 3).

Каждому больному присваивается один из трех индексов: если  $S_1 < 0$ ,  $S_2 < 0$ , или  $S_1 > 0$ ;  $S_2 < 0$ , то индекс 1 – ребенок не нуждается в коррекции; если  $S_1 > 0$ ,  $S_2 > 0$ , то индекс 2 – ребенок нуждается в коррекции снижения; если  $S_1 < 0$ ,  $S_2 > 0$ , то индекс 3 – ребенок нуждается в коррекции повышения. Чувствительность, специфичность и эффективность метода составляет более 80 %.

Таблица 3

## Формулы расчета

Дети с 3 до 7 лет	Дети с 7 до 14 лет
$S 1 = (L \times 0,58) - (Lf \times 0,26) + (T-Lf \times 0,31) + (T-h \times 0,24) + (T-s \times 0,50) + (NK \times 4,25) + (B-Lf \times 1,24) - 5,87$	$S 1 = (T - Lf \times 1,28) + (B-Lf \times 0,92) + (\% \text{ сп.} \times 0,003) + (\text{ФЧ сп.} \times 0,047) + (\text{АКФН сп.} \times 0,61) + (\text{ФЧ ст.} \times 0,05) - 4,82$
$S 2 = (L \times 0,32) - (Lf \times 2,13) + (T-Lf \times 0,62) - (T-h \times 0,16) + (T-s \times 2,13) + (NK \times 5,11) - (B-Lf \times 2,26) + 1,16$	$S 2 = - (T - Lf \times 0,21) + (B-Lf \times 3,23) + (\% \text{ сп.} \times 0,001) + (\text{ФЧ сп.} \times 1,12) - (\text{АКФН сп.} \times 0,20) - (\text{ФЧ ст.} \times 0,74) - 3,21$

где L – лейкоциты; Lf – лимфоциты; T-Lf – CD3+ лимфоциты; T-h – CD4+ лимфоциты; T-s – CD8+ лимфоциты; NK – CD16+ лимфоциты; B-Lf – CD20+ лимфоциты; % сп. – относительное количество нейтрофилов спонтанного фагоцитоза; ФЧ сп. – фагоцитарное число спонтанного фагоцитоза; АКФН сп. – абсолютное количество нейтрофилов спонтанного фагоцитоза; ФЧ ст. – фагоцитарное число стимулированного фагоцитоза.

Для оценки эффективности лечения проведено плацебо контролируемое исследование с использованием препарата «Дельтаран».

Проведенный сравнительный анализ частоты и продолжительности приступов показал, что в группах детей дошкольного и школьного возраста, получавших препарат «Дельтаран», через месяц лечения наблюдалось достоверное сокращение частоты сложных парциальных приступов, в отличие от больных, принимавших плацебо ( $p < 0,05$ ). Кроме того, у детей дошкольного возраста через 2 мес. на фоне приема препарата зарегистрировано сокращение ОРВИ ( $p < 0,05$ ). При сравнении электрофизиологических данных в нашем исследовании не отмечено влияния препарата на частоту регистрации эпилептиформной активности мозга. При оценке параметров иммунограммы выявлено, что у пациентов дошкольного возраста, получавших препарат «Дельтаран», в отличие от детей, принимавших плацебо, через 1 мес. терапии нормализуется количество лимфоцитов и их субпопуляций CD3+ и CD8+ (рис. 1, 2, 3). Через 2 мес. после полного

курса лечения нормальных значений достигает и содержание лейкоцитов. При проведении иммунологического исследования через 12 мес. данные параметры снова не достигают уровня контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

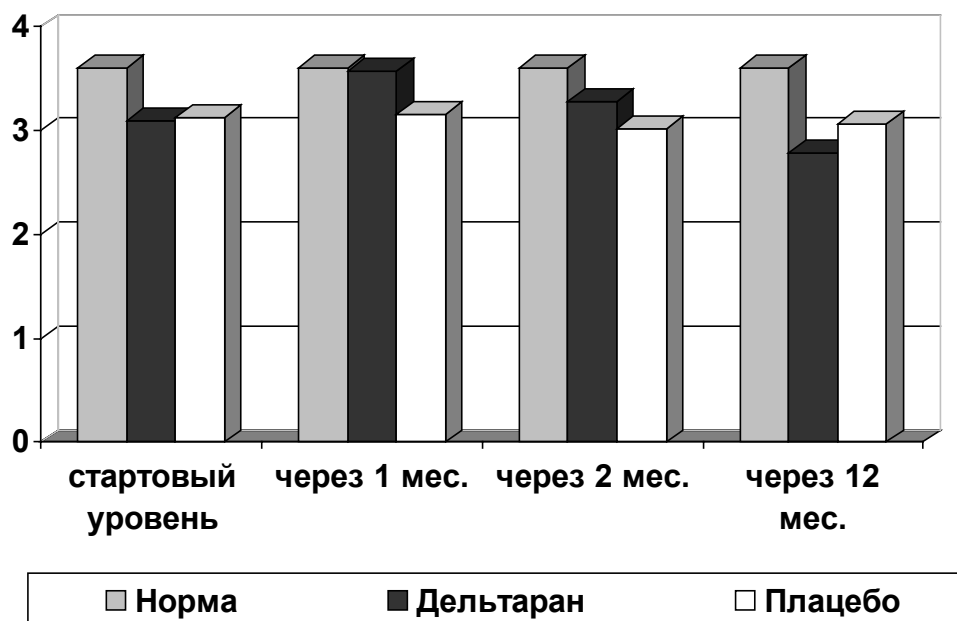


Рис. 1. Динамика абсолютного количества лимфоцитов в группе детей дошкольного возраста, в зависимости от применения дельтарана и плацебо

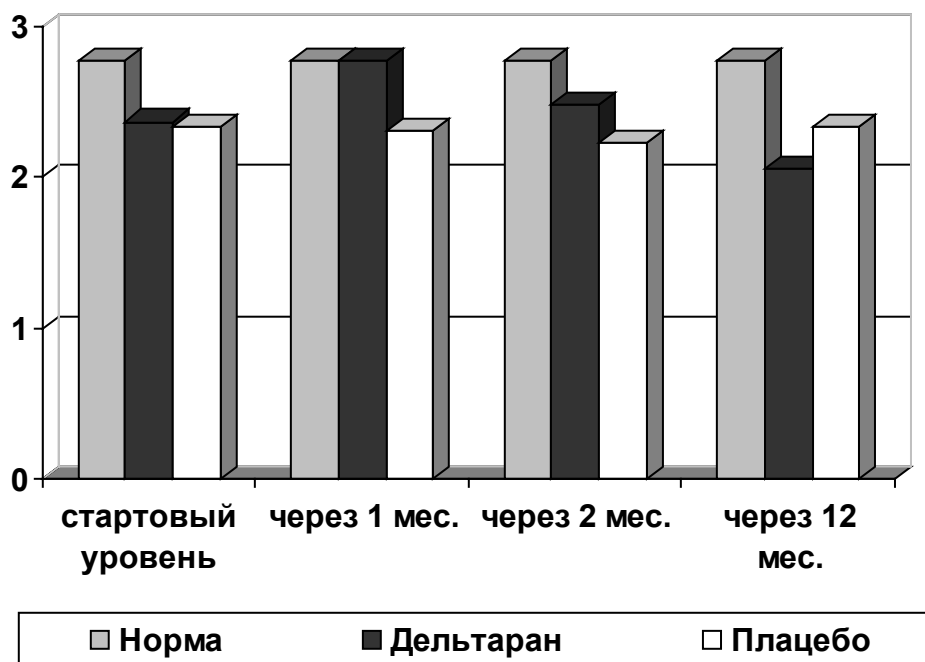


Рис. 2. Динамика абсолютного количества CD3+ лимфоцитов в группе детей дошкольного возраста, в зависимости от применения дельтарана и плацебо

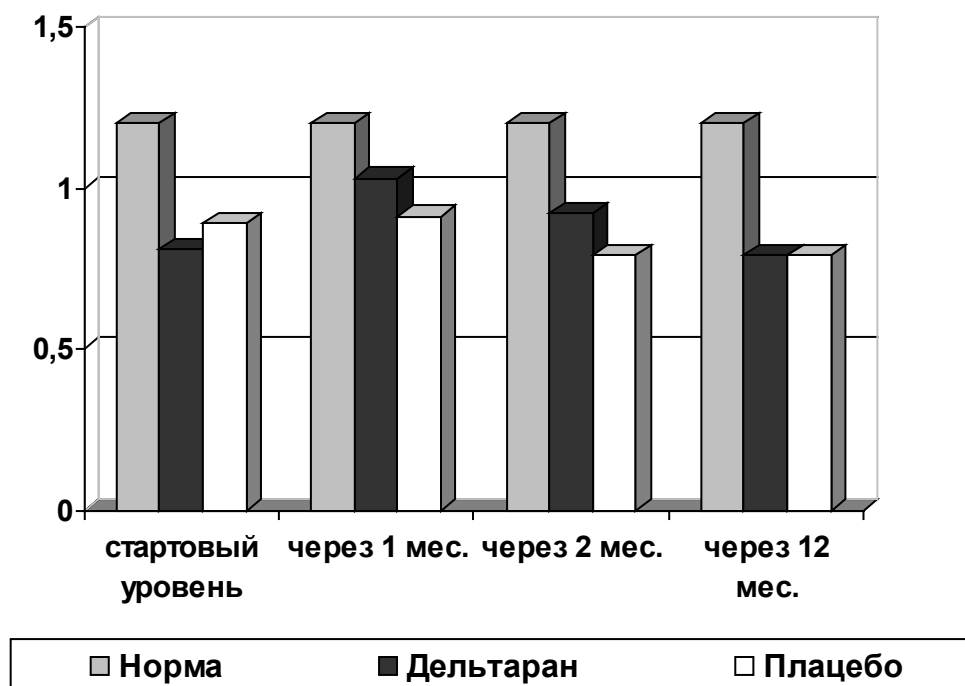


Рис. 3. Динамика абсолютного количества CD8+ лимфоцитов в группе детей дошкольного возраста, в зависимости от применения дельтарана и плацебо.

У детей школьного возраста на фоне приема препарата «Дельтаран» через 1 мес. после лечения достоверно повышается, но в пределах нормальных значений содержание CD8+ лимфоцитов, а через 2 мес. CD16+ лимфоцитов.

Итак, включение препарата «Дельтаран» в комплексное лечение больных, страдающих эпилептическими пароксизмами, способствовало восстановлению показателей клеточного звена иммунитета и снижению частоты регистрации ОРВИ.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило расширить представления о клинико-иммунологических особенностях течения эпилептических пароксизмов у детей, обосновать применение иммуномодулирующих препаратов, разработать показания для назначения иммунокорректирующей терапии, доказать эффективность препарата «Дельтаран» в комплексном лечении больных.

## ВЫВОДЫ

1. В группе детей, страдающих эпилептическими пароксизмами, выявлены факторы, ассоциированные с риском развития приступов: перинатальное поражение ЦНС, отягощенная семейная наследственность по эпилепсии и наличие в анамнезе фебрильных судорог.

2. Клинико-инструментальная характеристика эпилептических пароксизмов у детей, независимо от возраста, представлена преимущественно парциальными приступами, сочетанием неврологических расстройств и соматических заболеваний, наличием у 62,7% больных эпилептиформной активности и у каждого третьего ребенка структурными изменениями головного мозга.

3. Наиболее значительное представительство сопутствующей патологии наблюдалось в группе больных дошкольного возраста преимущественно в виде аллергических заболеваний, у пациентов школьного возраста преобладали эндокринные нарушения.

4. Дети, страдающие эпилептическими пароксизмами с давностью заболевания не менее года, имеют стойкие отклонения иммунологических параметров: у больных дошкольного возраста отмечается угнетение клеточного звена иммунитета, у детей школьного возраста – снижение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов. Степень выраженности иммунных нарушений зависит от характера приступов и наличия соматических заболеваний.

5. Использование длительной (не менее года) политерапии в лечении детей, страдающих эпилептическими пароксизмами, приводит к угнетению клеточного и гуморального иммунитета, что подтверждает преимущество монотерапии.

6. С помощью математического метода (дискриминантный анализ) по данным иммунограммы выделены наиболее информативные иммунологические параметры, комплексная оценка которых позволяет с чувствительностью 83,8% и специфичностью 85,2% определить группу риска среди детей, страдающих эпилептическими пароксизмами, нуждающихся в проведении иммунокорригирующей терапии.

7. Применение препарата «Дельтаран» в комплексном лечении эпилептических пароксизмов у детей обосновано: способствует восстановлению показателей клеточного звена иммунитета, сокращению частоты острых респираторных инфекций в период наблюдения и более благоприятному течению основного заболевания.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У детей, страдающих эпилептическими пароксизмами не менее года, формируются стойкие иммунные нарушения, что создает необходимость комплексного обследования больных.

2. Группу высокого риска по развитию вторичной иммунной недостаточности составляют: пациенты в возрасте с 3-х до 7-и лет, наличие генерализованных приступов, отягощенного соматического фона, а также больные, получающие комбинацию противосудорожных препаратов.

3. В комплекс лечения эпилептических пароксизмов у детей необходимо включать препараты, обладающие иммуномодулирующим действием. Рекомендуется использовать алгоритм, с помощью которого можно определить категорию пациентов, нуждающихся в иммунокоррекции.

4. Проведенное плацебо контролируемое исследование показало кратковременное иммунокорригирующее действие препарата «Дельтаран», приводящее к восстановлению клеточного звена иммунитета и снижению частоты регистрации ОРВИ. Целесообразно назначение препарата в течение 2-х месяцев, с проведением по показаниям повторных курсов лечения через 6 месяцев.

5. Дети, страдающие эпилептическими пароксизмами, нуждаются в обязательном диспансерном наблюдении невролога, педиатра и иммунолога.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Анализ историй болезни детей с эпилептическими припадками, поступивших в неотложном порядке [Текст] / О. А. Львова, Е. С. Шишова, О. В. Корякина, Е. В. Кирилова, Е. В. Лангольф, М. А. Фотеева // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сб. матер. науч.-практ. конференции молодых ученых и студентов. – Екатеринбург, 2003. – С. 189 – 190.
2. Ковтун О. П. Иммунологическая характеристика детей, страдающих различными формами эпилепсии [Текст] / О. П. Ковтун, И. А. Тузанкина, О. В. Корякина // Вопросы современной педиатрии: сб. матер. науч.-практ. конференции педиатров России «Фармакотерапия». – М., 2004. – Т. 3, № 3. – С. 46.
3. Ковтун О. П. Особенности иммунологического состояния детей, страдающих различными формами эпилепсии, и возможности использования дельта-сон индуцирующего пептида с целью иммунореабилитации [Текст] / О. П. Ковтун, И. А. Тузанкина, О. В. Корякина // Нейроиммунология : сб. матер. рос. конф. – СПб., 2005. – Т. 3, № 2. – С. 149 – 150.
4. Корякина О. В. Клинико-иммунологические особенности течения эпилепсии у детей [Текст] / О. В. Корякина, О. П. Ковтун, И. А. Тузанкина // Иммунология Урала. – Уфа, 2005. - № 1. – С. 65.
5. Особенности иммунологического состояния детей, страдающих эпилепсией [Текст] / О. В. Корякина, О. П. Ковтун, С. Г. Балобан, Е. П. Довжук, О. Т. Кабдрахманова, Е. В. Горохова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сб. матер. науч.-практ. конференции молодых ученых и студентов. – Екатеринбург, 2006. – С. 183 – 184.
6. Оценка иммунологических параметров детей, страдающих различными формами эпилепсии и характером течения эпилепсии [Текст] / О. В. Корякина, О. П. Ковтун, И. А. Тузанкина, М. М. Мурзина // Сб. матер. II конгресса неврологов России. Ярославль, 29 – 2 июня 2006 г. – Ярославль, 2006. – С. 189.
7. Корякина О. В. Особенности иммунологического состояния детей с различными формами эпилепсии [Текст] / О. В. Корякина, О. П. Ковтун // Уральский медицинский журнал. – Екатеринбург, 2007. – Вып. 31, № 3. – С. 32 – 34.

8. Ковтун О. П. Иммунологическая характеристика детей с эпилепсией [Текст] / О. П. Ковтун, О. В. Корякина, И. А. Тузанкина // сб. матер. I Балтийского конгресса по детской неврологии. СПб., 8 – 9 июня 2007 г. – СПб., 2007. – С. 67 – 68.

9. Корякина О. В. Клинико-иммунологические особенности течения эпилепсии у детей [Текст] / О. В. Корякина, О. П. Ковтун // Неврологический вестник. – Казань, 2007. – Т. 39, № 3. – С. 99 – 102.

10. Корякина О.В. Клинико-инструментальная характеристика детей с различными формами эпилепсии [Текст] / О. В. Корякина, О. П. Ковтун // Госпитальный вестник. – Екатеринбург, 2007. – Вып.14, № 1. – С.13 – 16.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АКФН – абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
КТ – компьютерная томография  
ЛОР – оториноларинголог  
МРТ – магниторезонансная томография  
ОДКБ – областная детская клиническая больница  
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция  
Сп. – спонтанный фагоцитоз  
Ст. – стимулированный фагоцитоз  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
Фаг % - относительное количество фагоцитирующих нейтрофилов  
Фч – фагоцитарное число  
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы  
ЦНС – центральная нервная система  
ЧБД – часто болеющие дети  
ЭКГ - электрокардиография  
ЭЭГ – электроэнцефалография  
CD3+ - Т-лимфоциты  
CD4+ - Т-хелперы/индукторы  
CD8+ - Т-цитотоксические клетки  
CD16+ - естественные киллеры  
CD20+ - В-лимфоциты  
Ig – иммуноглобулины

Корякина Оксана Валерьевна

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ТЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПАРОКСИЗМОВ У ДЕТЕЙ  
И ОБОСНОВАНИЕ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

14.00.09 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук



