

13. Скворцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и нейропротекция / В.И.Скворцова // Вестник РАМН. - 2003. - № 11. - С.74-80.
14. Bauer H.C. Neural induction of the blood-brain barrier: still an enigma / H.C.Bauer, H.Bauer // Cell. Mol. Neurobiol. - 2000. - Vol.20, N 1. - P.13-28.
15. Bracci R. The timing of neonatal brain damage / R.Bracci, S.Perrone, G.Buonocore // Biol. Neonate. - 2006. - Vol.90, N 3. - P.145-155.
16. Carli G. One-year neurodevelopmental outcome after moderate newborn hypoxic ischaemic encephalopathy / G.Carli, I.Reiger, N.Evans // J. Paediatr Child Health. - 2004. - Vol.40, N 4. - P.217-220.
17. Chen Y. Astrocytes and brain injury / Y.Chen, R.A.Swanson // J. Cereb. Blood. Flow. Metab. - 2003. - Vol.23, N 2. - P.137-149.
18. Doyle L.W. Postnatal corticosteroids in preterm infants: systematic review of effects on mortality and motor function / L.W.Doyle, P.Davis // J. Paediatr. Child Health. - 2000. - N 36. - P.101-107.
19. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia / N.Nagidyman, W.Komen, H.Ko [et al.] // Pediatr Res. - 2001. - Vol.49. - P.383-390.
20. Endocrine and cytokine responses to acute psychological stress in multiple sclerosis / C.Heesen, H.Schmidt, S.Gold [et al.] // Brain. Behav. Immun. - 2002. - Jun. - Vol.16, N 3. - P.282-287.
21. Hagberg H. Mitochondrial impairment in the developing brain after hypoxia-ischemia / H.Hagberg // J. Bioenerg Biomembr. - 2004. - Vol.36, N 4. - P.369-373.

*О.П. Ковтун, О.В. Корякина, И.А. Тузанкина, Л.А. Сафронова*

## **ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ЭПИЛЕПСИЕЙ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

*Уральская государственная медицинская академия  
Областная детская клиническая больница № 1*

### **Введение**

В последние годы благодаря появлению современных фармакологических антиэпилептических препаратов (АЭП) возникла возможность эффективного лечения эпилепсии. Основ-

ная цель терапии состоит не только в купировании приступа, но и в предотвращении последующих припадков.

В течение многих лет в лечении эпилепсии применялась политерапия (одновременное назначение нескольких антиконвульсантов). С 80-х годов прочно утвердился принцип монотерапии и по результатам многих исследований доказаны его преимущества, такие как высокая клиническая эффективность, меньшая вероятность побочных эффектов и тератогенного воздействия, отсутствие нежелательных взаимодействий между препаратами [2, 8, 12, 14, 15, 16]. Следует отметить, что при некоторых формах заболевания в педиатрической практике, например, синдром Леннокса-Гасто, симптоматические фокальные эпилепсии, невозможно добиться эффекта без применения комбинации противосудорожных препаратов.

В настоящее время синтезировано большое количество антиконвульсантов. Критерием выбора препарата является форма заболевания, характер приступа и особенности течения эпилепсии (возраст дебюта, частота припадков, наличие неврологических симптомов, сохранность интеллекта).

Больные, страдающие эпилепсией, вынуждены применять противосудорожную терапию в течение длительного времени, поэтому их выбор, определение дозы должны быть тщательно проанализированы с точки зрения не только терапевтической эффективности, но и возможности проявления побочных эффектов [1, 5, 14].

В современной литературе имеются сведения о влиянии АЭП на иммунную систему. Так ряд авторов показали, что длительный прием препаратов вальпроевой кислоты приводит к угнетению Т-клеточного звена иммунитета [3, 6, 9]. По результатам некоторых исследований выявлено наличие у больных В-лимфопении, замедление активности фагоцитоза на фоне приема вальпроатов [7, 10, 13]. В работе Шмаковой Е.А. (2002) при анализе иммунологического состояния у детей, принимавших препараты вальпроевой кислоты и фенобарбитал, показано снижение содержания CD8+ лимфоцитов [17]. В публикациях приводятся данные о выраженной CD4+ лимфопении у пациентов, длительно получающих карбамазепин [4, 13]. В ряде исследований описана связь недостаточности В-системы с иммунодепрессивным действием дифенина [9, 11].

Таким образом, создается необходимость уточнения влияния антиконвульсантов на иммунологическое состояние пациентов, страдающих эпилепсией с целью разработки новых, эффективных методов успешной терапии и целесообразности применения иммуномодулирующих препаратов в комплексном лечении больных.

#### Материалы и методы

Нами проведен анализ клинической характеристики и иммунологических показателей 102 детей, госпитализированных в неврологическое отделение ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга с

диагнозом эпилепсия. В каждой группе выделены подгруппы в зависимости от возраста: дошкольники (3 - 7 лет) и дети школьного возраста (8 - 14 лет). В ходе исследования проведена оценка иммунологических параметров: общее количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула – палочкоядерные (п/я) и сегментоядерные (с/я) лейкоциты, субпопуляции лимфоцитов - CD3+ (Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы/индукторы), CD8+ (Т-супрессоры/цитотоксические клетки), CD16+ (натуральные киллеры), CD20+ (В-лимфоциты), уровень сывороточных иммуноглобулинов (Ig A, M, G) и показатели фагоцитарной активности нейтрофилов – относительное и абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов (Фаг% и АКФН соответственно), фагоцитарное число (ФЧ) спонтанного (сп.) и стимулированного (ст.) фагоцитоза.

### **Результаты исследования и обсуждения**

При оценке клинической картины заболевания выявлено, что по возрасту, больные распределились следующим образом, от 3 до 7 лет наблюдалось 43,0% детей, от 8 до 14 лет – 57,0%. Средняя продолжительность заболевания на момент поступления в стационар составила  $3,08 \pm 0,28$  лет. При проведении структурного анализа патологии выявлено, что доминировали дети с парциальной эпилепсией 50,0%, парциальная эпилепсия с вторичной генерализацией определялась у 31,0% больных, генерализованная зарегистрирована в 19,0% случаев. При анализе форм заболевания нами показано, что среди парциальной эпилепсии чаще встречалась лобно-височная форма у 32,0%, лобная – у 25,0%, височная – у 16,0% пациентов. Роландическая эпилепсия определялась в 4,0% случаев, лобно-теменная – у 3,0% и затылочная форма зарегистрирована у 1,0% детей. В группе пациентов с генерализованной эпилепсией детская абсансная и юношеская миоклоническая эпилепсии наблюдались у 8,0% и 6,0% соответственно, эпилепсия с миоклоническими абсансами у 3,0% и неопределенная форма определялась у 2,0% больных.

По данным проведенного рутинного ЭЭГ - исследования эпилептиформная активность регистрировалась у 63,0% больных, у половины детей (55,0%) определялось снижение порога судорожной готовности. Нарушение корковой ритмики отмечалось у всех пациентов из них умеренные – 71,0%, выраженные – 20,0%, легкие – 9,0%. Дизэнцефально-стволовые признаки наблюдались у 11,0% в виде дисфункции на дизэнцефальном уровне.

При оценке патогенетического лечения у большинства (73,0%) применялась монотерапия, из них у 60,8% использовались препараты вальпроевой кислоты, у 10,8% - карбамазепин и у одного ребенка (1,0%) использовался топирамат. Политерапию получали 27,0% пациентов, среди них определялись следующие комбинации препаратов: вальпроаты с карбамазепином – 18,7%, вальпроаты с ламотриджином – 4,0%, вальпроаты с топираматом – 1,0%.

Нами проведен анализ иммунологических параметров у детей, страдающих эпилепсией, в зависимости от метода антиэпилептической терапии. Как видно из таблицы 1, в группе детей дошкольного возраста, находящихся на монотерапии, при сравнении иммунологических показателей с контрольной группой здоровых детей, определялось достоверное увеличение эозинофилов, палочкоядерных нейтрофилов, снижение CD8+ и CD16+ лимфоцитов ( $p < 0,05$ ). У больных, получающих комбинацию препаратов, наблюдались более выраженные изменения: лейкопения с увеличением палочкоядерных нейтрофилов и снижением сегментоядерных, достоверное снижение CD4+, CD8+ и CD16+ лимфоцитов. При оценке гуморального иммунитета выявлялось уменьшение Ig A и Ig M ( $p < 0,05$ ). Кроме того, при сравнении показателей фагоцитарного звена абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов было ниже ( $p < 0,05$ ) чем у детей контрольной группы. У пациентов школьного возраста, принимавших один противосудорожный препарат, определялось достоверное увеличение палочкоядерных нейтрофилов и снижение некоторых показателей нейтрофильного фагоцитоза ( $p < 0,05$ ). У больных, которые находились на политерапии, наблюдалось повышение палочкоядерных нейтрофилов ( $p < 0,05$ ) и уменьшение фагоцитарного числа стимулированного фагоцитоза. При оценке гуморального иммунитета отмечалась дисиммуноглобулинемия со снижением Ig A, G и увеличением Ig E ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

**Сравнительная характеристика иммунологических параметров детей, страдающих эпилепсией, в зависимости от метода антиэпилептической терапии**

Показатели, $\times 10^9$	Дети в возрасте с 3-7 лет		Дети в возрасте с 7-14 лет	
	Монотерапия n = 33, M $\pm$ m	Политерапия n = 11, M $\pm$ m	Монотерапия n = 46, M $\pm$ m	Политерапия n = 12, M $\pm$ m
1	2	3	4	5
Лейкоциты	6,78 $\pm$ 0,65	6,05 $\pm$ 0,42 *	5,29 $\pm$ 0,42	5,06 $\pm$ 0,47
Эозинофилы	0,33 $\pm$ 0,07 *	0,19 $\pm$ 0,04	0,22 $\pm$ 0,05	0,24 $\pm$ 0,05
Нейтрофилы	2,85 $\pm$ 0,37	2,36 $\pm$ 0,24	2,69 $\pm$ 0,33	2,29 $\pm$ 0,27
П/я	0,17 $\pm$ 0,04 *	0,15 $\pm$ 0,04 *	0,20 $\pm$ 0,07 *	0,14 $\pm$ 0,04 *
С/я	2,56 $\pm$ 0,32	2,21 $\pm$ 0,22 *	2,49 $\pm$ 0,29	2,14 $\pm$ 0,26
Моноциты	0,45 $\pm$ 0,07	0,39 $\pm$ 0,06	0,25 $\pm$ 0,04	0,28 $\pm$ 0,03
Лимфоциты	3,14 $\pm$ 0,25	3,09 $\pm$ 0,20	2,15 $\pm$ 0,18	2,26 $\pm$ 0,20
Ig A г/л	0,98 $\pm$ 0,12	0,78 $\pm$ 0,08 *	1,44 $\pm$ 0,11	1,22 $\pm$ 0,09 *
Ig M г/л	1,17 $\pm$ 0,06	0,87 $\pm$ 0,08 *	1,22 $\pm$ 0,09	1,35 $\pm$ 0,11
Ig G г/л	9,90 $\pm$ 0,32	9,95 $\pm$ 0,30	11,59 $\pm$ 1,00	10,50 $\pm$ 0,31 *
Ig E МЕ/мл	62,76 $\pm$ 16,67	139,73 $\pm$ 44,89	108,41 $\pm$ 23,80	141,25 $\pm$ 39,39*
ЦИК у.е.	39,07 $\pm$ 3,63	38,83 $\pm$ 2,65	47,30 $\pm$ 5,00	49,89 $\pm$ 5,33
CD3+	2,34 $\pm$ 0,21	2,40 $\pm$ 0,16	1,61 $\pm$ 0,16	1,70 $\pm$ 0,16
CD4+	1,52 $\pm$ 0,15	1,44 $\pm$ 0,08 *	1,04 $\pm$ 0,10	1,03 $\pm$ 0,09
CD8+	0,87 $\pm$ 0,09 *	0,85 $\pm$ 0,07 *	0,59 $\pm$ 0,05	0,66 $\pm$ 0,08
CD индекс	1,84 $\pm$ 0,10 *	1,81 $\pm$ 0,12 *	1,80 $\pm$ 0,10 *	1,58 $\pm$ 0,09

CD16+	0,27±0,04 *	0,25±0,04 *	0,21±0,03	0,24±0,03
CD20+	0,40±0,04	0,38±0,05 *	0,28±0,04	0,23±0,02
Фaг%сп	53,10±5,37	53,00±5,43	50,72±4,57	69,82±4,54
ФЧ сп	7,27±0,31	7,44±0,33	7,46±0,30	7,85±0,29
АКФН сп	1,56±0,27	1,14±0,14 *	1,30±0,18	1,64±0,23
Фaг% ст	75,10±3,35	68,45±3,78	68,80±3,74	77,64±3,81
ФЧ ст	7,56±0,25	7,71±0,34	7,50±0,30*	7,68±0,18*
АКФН ст	2,17±0,33	1,48±0,05 *	1,92±0,25	1,85±0,26*

\* При сравнении показателей у больных и здоровых детей  $p < 0.05$ .

Таким образом, нами установлено, что наиболее существенные изменения иммунологических показателей наблюдались в группе детей, получающих политерапию. У больных дошкольного возраста зарегистрировано угнетение всех звеньев иммунитета клеточного, гуморального и фагоцитарного. У пациентов в возрасте с 7 до 14 лет на фоне применения комбинации антиконвульсантов отмечались нарушения гуморального и фагоцитарного иммунитета в виде гипоириноглобулинемии А и G и снижение показателей стимулированного фагоцитоза. Полученные данные демонстрируют очевидное преимущество монотерапии, в связи с наиболее иммунодепрессивным действием политерапии. С учетом сведений, зарегистрированных в ходе исследования, создается необходимость оценки не только неврологического, но и иммунологического состояния больных с эпилепсией и, возможно включения в курс терапии препаратов, обладающих иммуноотропным действием.

#### Список литературы

1. Вайнтруб М.Я. Эпилепсия: многолетнее медикаментозное лечение и его осложнения / М.Я. Вайнтруб.- М., 1995.- 192 с.
2. Гринкевич О.В. Вопросы диагностики и лечения судорожного синдрома и эпилепсии у детей: метод. рекомендации / О.В. Гринкевич., Н.Н. Боднянская., Б.Н. Бейн; Свердловский государственный мед. институт - Екатеринбург, 1981. - 69с.
3. Девойно Л.В. Нейромедиаторные системы мозга в модуляции иммунной реакции (дофамин, серотонин, ГАМК) / Л.В.Девойно, Г.В.Идова, Е.Л.Альперина // Журнал нейроиммунология. - 2005.- Т. 3, № 1. - С.11-17.
4. Евсеев В.А. Нейроиммунопатология: иммуноагрессия, дизрегуляция, перспективы адаптивной иммунотерапии / В.А.Евсеев, О.И.Миковская // Журнал неврол. и психиатр. - 2002. - № 5. - С.60-63.
5. Зенков Л. Р. Лечение эпилепсии: справочное руководство для врачей/ Л.Р. Зенков.- М. 2001. - 229 с.

6. Зозуля А.А. Рецепторы лимфоцитов и клиническая иммунология / А.А.Зозуля, Т.М.Лосева. - М., 1980. - 56с.
7. Зотова В.В. Некоторые аспекты нейрогуморальной регуляции вторичного иммунодефицитного состояния / В.В. Зотова // Актуальные вопросы иммунологии и иммунопатологии. – Ростов на Дону, 1989. - № 2. - С.36-40.
8. Кравцов Е.Ю. Лечение эпилепсии: метод. рекомендации / Е.Ю.Кравцов, А.В. Желнин. - Пермь, 2005.- 31 с.
9. Крыжановский Г.Н. Нейроиммунопатология / Г.Н. Крыжановский, С.В. Магаева, Р.И. Сепиашвили. - М.: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. -438 с.
10. Малашхия Ю.А. Мозг как орган иммунитета / Ю.А.Малашхия, З.Г.Надареишвили, Н.Ю.Малашхия // Журнал неврол. и психиатр. - 1999. - № 9. - С.62-64.
11. Мухаринская В.С. Состояние гуморального иммунитета у больных эпилепсией / В.С.Мухаринская, З.И.Антадзе, М.К.Кипиани // Журнал неврол. и психиатр. - 1980.- Т.80, № 7. - С. 1074-1077.
12. Мухин К.Ю. Диагностика и лечение парциальных форм эпилепсии / К.Ю.Мухин, А.С. Петрухин.- М.: Медицина, 2002.- 300 с.
13. Петров Р.В. Иммунодиагностика иммунодефицитов / Р.В. Петров // Иммунология. - 1997.- № 4. - С. 4-7.
14. Петрухин А.С. Основные принципы лечения эпилепсии у детей / А.С.Петрухин, К.Ю. Мухин, М.И. Медведев// Неврологический вестник.- 1997.- Т. 1–2.- С. 95–97.
15. Темин П.А. Стратегия лечения судорожных состояний у детей / П.А. Темин // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. -1998.- № 1.- С. 49-55.
16. Темин П.А. Эпилепсии и судорожные синдромы у детей / П.А. Темин, М.Ю. Никанорова. - М.: Медицина, - 1999.- 656с.
17. Шмакова Е.А. Клинико-иммунологическая оценка состояния здоровья и обоснование иммунокоррекции при эпилептических синдромах у детей: автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.13/ Шмакова Елена Александровна - Екатеринбург. - 2002.-20 с.