

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН и Минздравсоцразвития России
Российская Противозпилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2010 Том 2 №3



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +74956495495; e-mail: info@irbis-1.ru
Copyright © 2010 Издательство ИРБИС

НЕЙРОИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭПИЛЕПСИИ КАК КЛЮЧ К ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Липатова Л.В.

Санкт-Петербургский психоневрологический научно-исследовательский институт
им. В.М. Бехтерева, Россия

Исследованиями последних лет доказано функционирование нейроэндокринной и иммунной систем в качестве единой интегративной функциональной системы. В статье приводятся результаты собственных исследований клинико-нейроиммунных нарушений у больных эпилепсией, оценка их роли в патогенезе заболевания и формирования резистентных форм, приводится обоснование высокоэффективного использования иммуномодуляторов для лечения заболеваний нервной системы.

Ключевые слова: эпилепсия, иммунология, НСТ-тест, нейроантигены.

На развитие неврологии начала XXI века существенное влияние оказало появление новых дисциплин на стыке различных фундаментальных наук, в частности, нейроиммунологии. Это нашло свое отражение в создании принципиально новой концепции нейронаук как комплекса дисциплин, изучающих проблемы функционирования мозга в норме и патологии (17,26,37). Нейроиммунология является перспективным научным направлением, постулирующим медиаторную, рецепторную, антигенную общность мозга и иммунной системы (4,8,10,12,13,18). Нейроэндокринная и иммунная системы в организме человека представляют собой единую интегративную функциональную систему, которая формирует «буфер», корригирующий и приспособляющий организм к изменениям окружающей среды. Взаимобусловленность и взаимозависимость нервной и иммунной систем базируются на способности к формированию памяти, сетевым взаимоотношениям, саморегуляции и ведущей роли в процессе обеспечения функционального динамического гомеостаза и адаптации, обеспечивая известную надежность межсистемных отношений. Функционирование сложной нейроиммуноэндокринной системы чревато возможностью развития дизрегуляторных

нарушений при срыве компенсаторных возможностей (3,23,35,39).

В эпидемиологических исследованиях выявлена тесная взаимосвязь между уровнем психического здоровья и состоянием иммунного гомеостаза. Если в различных контингентах населения клинические синдромы вторичной иммунной недостаточности (ВИН) выявляются в 15-39% случаев, то в группах лиц с нарушением психического здоровья различной степени тяжести – в 70-80 % случаев (4).

За последние десятилетия накоплены многочисленные данные, свидетельствующие о взаимосвязи эпилепсии с иммунологической дезорганизацией, что позволило отнести этот вид патологии в группу иммунозависимых заболеваний с прогрессивным течением (7,8,28,33). Патогенез эпилепсии представляет собой конечный результат сложного динамического взаимодействия внутренних процессов на молекулярном, внутриклеточном, межнейрональном, системном и организменном уровнях (11,30,34). Однако не исключено, что иммунологические механизмы могут стать важной составной частью интегральной теории возникновения эпилепсии и дальнейшие иммунологические исследования будут способствовать лучшей диагностике этого заболевания, откроют новые терапевтические возможности.

Учитывая вышесказанное, целью нашего исследования явилось изучение клинико-нейроиммунных нарушений у больных эпилепсией, оценка их роли в патогенезе заболевания и формировании резистентных форм. С использованием клинико-парадоклинических методов было обследовано 98 человек с верифицированной симптоматической эпилепсией (51 больной с контролируемой эпилепсией (КЭ), 47 – с резистентной, неконтролируемой эпилепсией (НКЭ)). Иммунологические методы включали долабораторное обследование с целью выявления клинических синдромов вторичной иммунологической недостаточности и лабораторное исследование для идентификации дефектов компонентов иммунной системы. Иммунологические исследова-

ния выполнялись по стандартным методикам. Для определения состояния иммунной системы в периферической крови определялись следующие количественные и функциональные показатели: 1) численность (в процентах) Т- и В-лимфоцитов в периферической крови (общее число лимфоцитов, процентное и абсолютное число зрелых Т-лимфоцитов – CD3+, двух основных субпопуляций – хелперов CD4+ и киллеров-супрессоров CD8+; В-лимфоцитов – CD20+; иммунорегуляторного индекса (ИРИ) – отношение CD4+/CD8+; 2) концентрация сывороточных иммуноглобулинов классов А, G, М (IgA, IgG, IgM); 3) фагоцитарная активность полиморфноядерных лейкоцитов (процент клеток-фагоцитов и средняя способность каждого фагоцита к поглощению); 4) чувствительность (сенсibilизация) лейкоцитов к нейроспецифическим антигенам (НАГ) – белку S-100, антигену нейрональных мембран (мемАГ), основному белку миелина (ОБМ), галактоцереброзидам С первого типа (Gal-C-I) с использованием реакции торможения адгезии лейкоцитов (РТАЛ или LAT – leucocytes adhesion test); 5) концентрация в плазме крови циркулирующих иммунных комплексов. Определение субпопуляций лимфоцитов с использованием моноклональных антител проводили с помощью метода цитометрии, непрямой иммунофлуоресценции, лимфотоксического теста. Экспрессию мембранных маркеров на лимфоцитах определяли к следующим детерминантам: CD3+, CD4+, CD8+, CD20+.

Бактерицидное действие фагоцитирующих клеток определялось с помощью теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), который основан на способности восстановления поглощенного фагоцитом растворимого красителя нитросинего тетразолия в нерастворимый диформазан. Оценивался спонтанный НСТ-тест с интактными полиморфноядерными лейкоцитами, не подвергавшимися воздействию стимуляторов, и стимулированный тест. Показатели интенсивности НСТ-теста выражали в про-

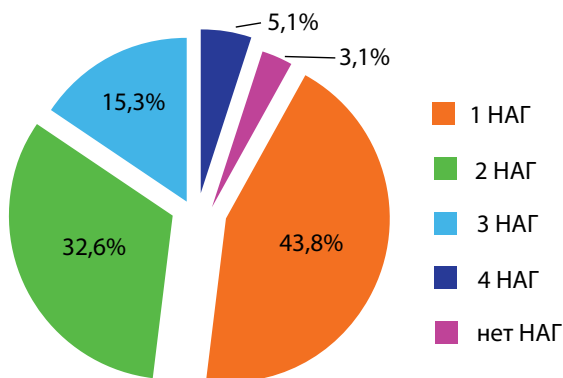


Рисунок 1. Процентное распределение по количеству обнаруженных в периферической крови исследуемых нейроантигенов (НАГ) у больных эпилепсией.

центах и условных единицах. Уровни сывороточных иммуноглобулинов определялись методами иммунопреципитации в геле по Mancini et al. (1970), в основе которых лежит радиальная иммунодиффузия в геле, содержащем моноспецифические сыворотки против иммуноглобулинов А, G, М. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в крови исследовали методом спектрофотометрии сыворотки крови, обработанной полиэтиленгликолем.

У 96,9% больных эпилепсией выявлена сенсibilизация иммунокомпетентных клеток к широкому спектру нейроспецифических антигенов: белку S-100, основному белку миелина, галактоцереброзидам С первого типа, антигену нейрональных мембран, что свидетельствует о наличии деструктивного процесса в ЦНС.

По количеству обнаруженных нейроантигенов (НАГ) больные распределились следующим образом: моносенсibilизация выявлена у 43,8% пациентов, два нейроантигена выявлено у 32,6%, три – у 15,3%, все четыре исследуемых НАГ – у 5,1% (рис. 1).

В группе пациентов с хорошим контролем приступов отмечалась менее выраженная аутонейросенсibilизация: у 3,9% больных они не обнаруживались вовсе, а у большинства – только один НАГ. Три нейроантигена выявлены у 13,4% больных, четыре – у 1,9% (рис. 2). Для пациентов с резистентной эпилепсией характерно наличие олиго- и полисенсibilизации к нейроантигенам: два НАГ выявлено у 17 (36,2%) больных, три НАГ – у 8 (17,0%), у 4 (8,5%) больных были выявлены все четыре исследуемых антигена. Таким образом, для этой группы больных было свойственно наличие полинейросенсibilизации, что свидетельствует о большей напряженности аутоиммунных процессов и нарушении элиминации НАГ из кровеносного русла.

Своеобразие нейроантигенного «пейзажа» у больных эпилепсией заключалось в следующем: белок S-100 был обнаружен у 89,4%, ОБМ – у 46,3%, Gal-C-I – у

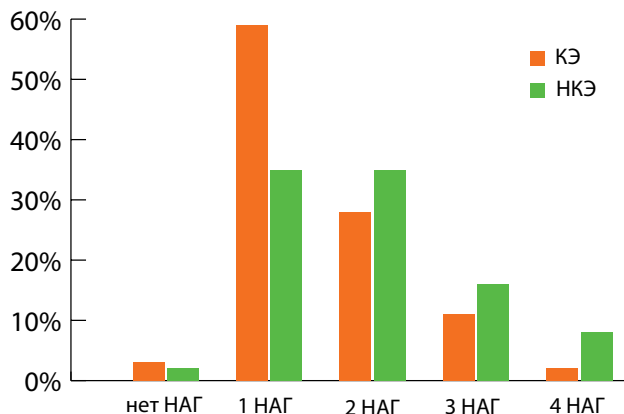


Рисунок 2. Процентное распределение выявленных нейроантигенов (НАГ) у больных эпилепсией с различными вариантами течения заболевания. КЭ – контролируемая эпилепсия; НКЭ – неконтролируемая эпилепсия.

41,0%, а позитивная реакция сенсibilизации иммунцитов к мемАГ была только у 9 (9,5%). Для этих больных было характерно наличие олиго- и полинейро-сенсibilизации к белкам нейроглии (белку S-100, ОБМ), что в условиях фагоцитарной недостаточности является отражением деструктивного процесса в миелиновых волокнах, отвечающих за проведение нервного импульса, трофику нейронов и сбалансированный электролитный обмен. При нарушении нормального функционирования астроцитов, шванновских клеток и олигодендроцитов страдают, прежде всего, тормозные процессы, что приводит к гипер-возбудимости нейронов (14,20,21, 2). «Ядерные» нейроантигены (Gal-C-I и мемАГ) выявлялись реже, мембранозный антиген – только у десятой части обследованных (рис. 3).

На рисунке 4 показано распределение НАГ у больных эпилепсией с различными вариантами течения: белок S-100 выявлялся у 86,0% и 93,3%, ОБМ – у 30% и 47,5%, Gal-C-I – у 32,0% и 51,1%, мембранозный антиген – у 10,0% пациентов с контролируемой эпилепсией против 8,9% – с резистентной.

Значения средних показателей уровня сенсibilизации лимфоцитов к различным НАГ у больных эпилепсией, по данным РТАЛ, были пограничными или ниже нормы, что является доказательством наличия деструктивного процесса в ЦНС с нарушением проницаемости ГЭБ и несостоятельностью НАГ-элиминирующих механизмов.

Выявлены различия в группах больных эпилепсией с различным клиническим течением, в частности, у пациентов с менее курабельными формами эпилепсии

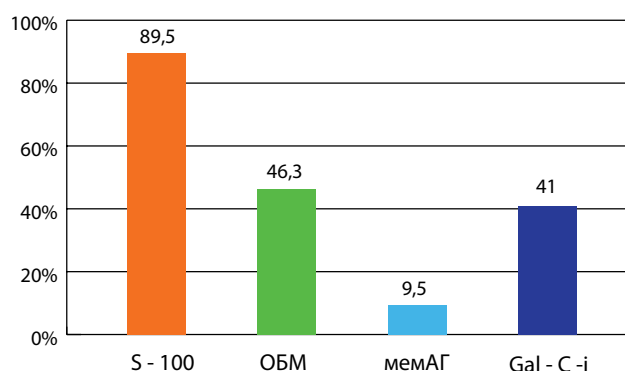


Рисунок 3. Нейроантигенный «пейзаж» у больных эпилепсией (в %).

определяется более высокий уровень сенсibilизации лимфоцитов к нейроантигенам, что отражает большую напряженность аутоиммунных процессов и недостаточность – saniрующих (табл. 1).

Наибольшая сенсibilизация у больных с контролируемой эпилепсией была отмечена к белку S-100 и основному белку миелина, а при неконтролируемой форме заболевания – к белку S-100, ОБМ и к галактоцереброзидам–C-I, являющихся структурными элементами нейроглии, что свидетельствует о более активном деструктивном процессе в этих тканях.

В последнее время в литературе обсуждается роль демиелинизирующего процесса в формировании эпилептических очагов, так как появился ряд экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о его существовании. ОБМ является структурным белком миелина (иммунохимическим маркером олигодендроцитов и шванновских клеток), участвующим в регуляции созревания нервных волокон, его появление в сыворотке крови напрямую связывают с деструкцией миелина (5,9). На сегодняшний день ОБМ – наиболее изученный маркер белого вещества. Белок миелина является наиболее иммуногенным, повышение его концентрации в биологических жидкостях весьма однозначно свидетельствует о процессе демиелинизации (1,22,27,32). Биохимическое исследование липидов мозга подтверждает морфологические данные о значительном повреждении миелина: в белом веществе головного мозга больных эпилепсией отмечается снижение уровня как цереброзидов, так и сульфocereброзидов

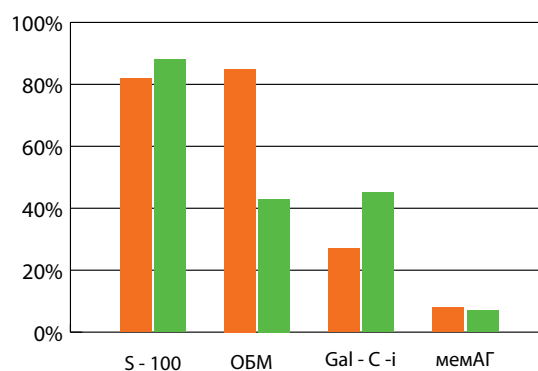


Рисунок 4. Нейроантигенный «пейзаж» у больных эпилепсией с различными вариантами течения заболевания.

НАГ	Э	КЭ	НКЭ	Границы нормы
S-100	0,66 ± 0,02	0,68 ± 0,07	0,61 ± 0,09	0,7 – 1,33
МемАГ	0,71 ± 0,01	0,73 ± 0,01	0,68 ± 0,03	0,7 – 1,33
Gal – C-I	0,69 ± 0,02	0,70 ± 0,02	0,64 ± 0,07	0,7 – 1,33
ОБМ	0,68 ± 0,02	0,69 ± 0,02	0,65 ± 0,03	0,7 – 1,33

Таблица 1. Сенсibilизация лимфоцитов к исследуемым нейроантигенам (индекс адгезии) у больных эпилепсией (M ± m). Примечания: Э – эпилепсия; КЭ – контролируемая эпилепсия; НКЭ – неконтролируемая эпилепсия; M – медиана, m – среднее значение показателя.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru> Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +74956495495; e-mail: info@irbis-1.ru Copyright © 2010 Издательство ИРБИС

до 30% у подавляющего большинства обследованных. Церебροзиды также являются маркерами миелина, поэтому уменьшение их содержания в белом веществе указывает на частичный распад миелиновых оболочек. Повреждение миелина и нарушение его изолирующей функции может значительно изменять проведение нервных импульсов, транспорта и обмена ионов (K^+ , Ca^{++} и др.). Демиелинизация аксонов, являющаяся универсальной формой реакции нервной системы на патологическое воздействие, делает возможной несинаптическую передачу нервных импульсов. У больных симптоматической эпилепсией в сравнении со здоровыми отмечается повышенный уровень антител к основному белку миелина и наличие корреляции этих показателей с изменениями на ЭЭГ (19).

Белок S-100 также является сенситивным маркером повреждения нервной ткани и снижения трофической функции у пациентов с различными неврологическими заболеваниями даже на ранних стадиях заболевания. Установлено достоверное повышение уровня аутоантител к белку S-100 у больных эпилепсией (10). Установленный факт увеличения продукции антител к глиальным белкам мозга у этих больных может указывать на участие астроцитарной глии в эпилептогенезе и нарастание эпилептического процесса, т. к. уровень сывороточных аутоантител к НАГ (белку S-100 и др.) при прогрессирующем течении превышал аналогичные показатели у пациентов с медленно прогрессирующим течением 1,8-2,38 раза. Гиперпродукция аутоантител к белкам глиального происхождения имела место только у пациентов с прогрессирующим типом течения эпилепсии. Дисфункция астроцитарной глии вносит особый вклад в патогенез эпилепсии, ассоциированной с мезиально-темпоральным склерозом, кортикальной дисплазией и рядом других состояний, в частности, с гипертонической и атеросклеротической лейкоэнцефалопатией.

Существует гипотеза о том, что эпилепсия сопровождается массивным реактивным глиозом, и, хотя его значение недостаточно ясно, последние исследования позволяют предполагать, что изменение функции астроглии может играть роль в генерации и распространении эпилептической активности. Ряд авторов рассматривает глию как источник цитокинов, которые участвуют в процессе воспаления нервной ткани и в механизме нарушения процессов возбуждения и торможения (18). В эксперименте на мышах, инфицированных нейротропным вирусом кори, было показано, что при инокуляции нервной ткани вирусом возникает ранняя реакция глии в виде нейродегенерации, формируется субклиническая эпилептическая активность на ЭЭГ и поведенческие приступы.

Формирование эпилептической системы невозможно без участия в ней проводящих путей, то есть белого вещества, так как основной причиной

эпилептизации мозга является развитие устойчивых патологических межнейрональных связей. Феномен демиелинизации проводящих путей в проекции эпилептических очагов проявляется разволокнением, гомогенизацией и полным распадом миелина с обнажением аксонов. В участках демиелинизации обнаруживаются резко выраженные изменения липидов (церебροзидов, сфингомиелина и фосфолипидов), составляющих миелин, а также феномен глиоза, который расценивается как компенсаторно-приспособительная реакция, направленная, возможно, на восстановление нарушенной (за счет демиелинизации) изоляции нервных проводников. На основании этих морфологических находок О.Н. Гайковой (2001) было высказано предположение, что эпилептогенным очагом является измененное белое вещество, а модули коры и гиппокампа в виде эпилептического очага могут включаться в «функциональную» эпилептическую систему. Таким образом, полученные результаты позволили высказать идею о том, что в патогенезе эпилептического припадка важную роль играет не только повреждение нейронов коры, но и миелиновых оболочек проводящих путей, так называемая «эпилептическая лейкоэнцефалопатия», что может привести к развитию разного рода нарушений в проведении нервных импульсов, созданию зон повышенной ирритации (5).

Для иммунного статуса больных эпилепсией характерно снижение общего количества зрелых Т-лимфоцитов ($CD3+$) и дисбаланс между субпопуляциями Т-клеток. Количество Т-лимфоцитов класса $CD3+$ в группе эпилепсии было равно $49,42 \pm 14,65\%$, что составило 89,8% от показателей средней нормы, содержание $CD4+$ – 75,6%, количество цитотоксических лимфоцитов $CD8+$ – 116,5%, отмечено изменение нормального соотношения субпопуляций лимфоцитов $CD4+/CD8+$ – иммунорегуляторный индекс равен $1,36 \pm 0,56$, что составляет 60,4% средней нормы.

Функциональная активность лимфоцитов у больных эпилепсией имела двухфазный характер: базальный НСТ-тест был значительно увеличен (до 225%), что свидетельствует об активации фагоцитарного звена в условиях значительной антигенной нагрузки, а стимулированный НСТ-тест был подавлен и составил только 56,6% от показателей средней нормы, что свидетельствует о снижении внутриклеточного резерва нейтрофилов, значительном ослаблении внутриклеточного метаболизма лимфоцитов: резервный коэффициент НСТ-теста более чем в 2 раза меньше аналогичного показателя средней нормы и составил 46,5% за счет снижения стимулированного НСТ-теста ($34,17 \pm 25,21\%$).

Угнетение фагоцитоза у больных может быть обусловлено фазами заболевания – снижением способности нейтрофилов к фагоцитозу в период эпилептических припадков и возрастанием после их купирования (11), может быть первичным дефектом или

глубокой перестройкой аппарата фагоцитирующих клеток под влиянием различных сывороточных факторов, в роли которых могут выступать антигены, антитела, иммунные комплексы, продукты нарушения клеточного метаболизма и обменных процессов. В свою очередь, иммунные комплексы, взаимодействуя с иммунокомпетентными клетками через Fc-рецепторы, способны изменять функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, приводить к расстройству в работе компонентов системы иммунитета, нарушению механизмов иммунного ответа. Известно, что с фагоцитарных реакций начинается, и ими же заканчивается любой процесс, направленный на восстановление системного гомеостаза. Нейтрофильным лейкоцитам принадлежит важная роль в поддержании неспецифической резистентности организма и в кооперации многих функций иммунной системы. Активированные макрофаги и нейтрофилы служат одним из самых ярких примеров экстренной мобилизации эффекторных механизмов с обширной сферой приложения в масштабе не только соединительной ткани, но и всего организма. Активаторы моноцитов-макрофагов и полинуклеаров образуются в системах комплемента, свертывания, фибринолиза, калликреин-кининов, иммуноглобулинов, выделяются лимфоцитами, фибробластами, тромбоцитами, эндотелием. Являясь мощными эффекторами, фагоциты превращаются в узел связи, своего рода стратегическую мишень, через которую трансформируются все реакции крови и соединительной ткани. Особенно показательны нейтрофилы: обмениваясь в циркуляции каждые 5 часов, они как бы фотографируют сдвиги, которые происходят в течение этого периода, являясь своеобразным зеркалом гомеостаза. Не случайно индикаторные тесты, основанные на высокой реактивности полинуклеаров, давно используются в клинике и по информативности нередко превосходят другие гематологические показатели. НСТ-тест отражает итоговую реакцию одной из ключевых ферментативных систем, ответственных за цитохимический потенциал нейтрофильных лейкоцитов. Нарушение способности лейкоцитов к восстановлению совпадает с патологией кислородзависимых механизмов бактерицидности. Таким образом, выявленный дефект нейтрофильного фагоцитоза у больных эпилепсией, вероятно, является одной из причин нарушения элиминации НАГ и иммунных комплексов из организма.

Полученные данные объясняют причину несостоятельности фагоцитов для элиминации нейроантигенов из кровеносного русла. Показатели гуморального иммунитета у больных эпилепсией характеризуются относительным увеличением количества В-лимфоцитов до 106%, что свидетельствует о раздражении гуморального звена и повышением иммуноглобулинов сывороточного спектра класса М – до 107%, ответственных за первичный иммунный ответ.

При этом количество IgA, IgG было снижено до 69,6% и 88,1%, соответственно, что характеризует истощение гуморального иммунитета в условиях хронической антигенной стимуляции и недостаточности фагоцитарного звена, а количество ЦИК – увеличено, что свидетельствует об активности процесса «антиген-антитело».

Установлено, что с накоплением нейроантигенов в кровеносном русле усиливается недостаточность как клеточного звена, так и гуморального: при олиго- и полисенсibilизации к нейроантигенам количество общих Т-лимфоцитов CD3+ было снижено в 1,4 раза в сравнении с группой НАГ-негативных или моносенсibilизированных к НАГ пациентов, при этом нарушается пропорция субпопуляций лимфоцитов CD4+ и CD8+, снижается значение ИРИ и фагоцитарного показателя РК НСТ-теста за счет супрессии резервной функции нейтрофилов – показатель стимулированного НСТ-теста в 1,4 раза был меньше во второй группе.

У больных эпилепсией отмечают количественный дефицит циркулирующих в периферической крови общего пула Т-лимфоцитов (CD3+), дефицит Т-хелперов (CD4+), являющихся лимфокин-секретирующими клетками, и снижение количества Т-супрессоров/киллеров (CD8+-лимфоцитов). Настоящие изменения приводили к количественному сдвигу иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) в сторону снижения, прежде всего за счет субпопуляции лимфоцитов класса CD4+. Проявления дисфункции особенно выражены при резистентной форме эпилепсии, для которой характерны снижение цитолитической активности естественных киллеров и уменьшение их количества, изменение функции Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+) и В-лимфоцитов. Для пациентов с резистентной эпилепсией были свойственны наиболее низкие показатели общих лимфоцитов CD3+ (45,75±9,7%), их субпопуляций CD4+ и CD8+ (25,06±8,44% и 20,87±4,76%, соответственно), иммунорегуляторного индекса (1,23±0,43%), снижение показателей фагоцитоза: значения базального и стимулированного НСТ-теста и их резервного коэффициента в группе РЭ примерно на 25% ниже аналогичных показателей в группе КЭ, что свидетельствует об угнетении цитолитических функций пула Т-клеток в условиях нарушения проницаемости ГЭБ и полинейросенсibilизации. Содержание В-лимфоцитов в группе больных резистентной эпилепсией также было снижено (17,85±2,45% при КЭ и 17,16±0,93% – при НКЭ), при этом отмечалась некоторая фазность процесса: увеличение количества иммуноглобулинов сывороточного спектра в группе больных с курабельной эпилепсией, снижение их количества в группе больных с резистентной эпилепсией: показатели IgA равны 2,23±1,33 г/л и 1,51±1,16 г/л, IgG – 12,82±4,02 г/л и 10,77±3,61 г/л, IgM – 1,46±1,01 г/л и 1,35±0,67 г/л, соответственно. Эти закономерности, по-видимому, отражают стадии иммунной

защиты в условиях нейроантигенной стимуляции: реактивную и гипореактивную, когда истощаются защитные функции, при этом увеличивается количество ЦИК при НКЭ, которые составили $0,088 \pm 0,036$ у. е. в сравнении с $0,069 \pm 0,062$ у. е. при КЭ.

Выявлены значимые внутригрупповые корреляции между исследуемыми показателями иммунитета у больных эпилепсией: положительные – между ИРИ и CD3+, CD4+ ($r = 0,53$ и $0,76$, соответственно); НСТ-стимулированным и CD4+ ($0,41$); НСТ-стимулированным и CD3+ ($0,47$); CD8+ и IgG ($0,58$); CD3+ и ИРИ ($0,53$); отрицательные – между CD20+ и НСТ-стимулированным ($0,4$); CD3+, CD8+ и IgM ($0,56$ и $0,78$, соответственно), НСТ-базальным, CD20+ и резервный коэффициент НСТ-теста ($0,4$ и $0,47$, соответственно).

В группе пациентов с курабельной эпилепсией установлены значимые отрицательные корреляции между В-лимфоцитами и показателями фагоцитоза: CD20+ и НСТ-стимулированным ($r = -0,66$); CD20+ и РК НСТ-теста ($r = -0,61$), что в условиях угнетения фагоцитарной функции свидетельствует об активации гуморального звена (коэффициент корреляции между CD20+ и IgG составляет $0,42$). Положительная корреляция между количеством плазматических клеток и IgG может быть проявлением аутосенсibilизации, так как к классу IgG относятся белки антител, ответственные за реакции иммунного ответа замедленного типа. Сильная отрицательная корреляционная зависимость отмечена между ИРИ и CD8+ ($r = -0,82$), положительная – между РК НСТ-теста и IgG ($r = 0,73$), CD20+ и НСТ-стимулированным ($r = 0,66$). Эти взаимосвязи отражают ситуацию, когда при недостаточности клеточно-фагоцитарного звена активизируется гуморальное. В группе пациентов резистентной эпилепсией корреляции иммунных показателей несколько отличаются от группы больных с курабельной эпилепсией: усиливается дисбаланс между общим количеством лимфоцитов и их субпопуляциями – Т-хелперами и Т-супрессорами (коэффициент корреляции между CD3+ и CD4+ равен $0,87$; между CD3+ и CD8+ – $0,44$; CD4+ и ИРИ – $0,7$; CD3+ и ИРИ – $0,55$). Прослеживается положительная корреляция между содержанием цитотоксических лимфоцитов и иммуноглобулинов класса G и A ($r = 0,58$ и $r = 0,51$ соответственно), что свидетельствует о сопряженности как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета в условиях полинейросенсибилизации. Эти показатели подтверждают наличие тесной взаимосвязи всех звеньев иммунитета. Отрицательные корреляции между фагоцитарными показателями и CD20+ свидетельствует о раздражении гуморального звена и активации аутоиммунной защиты в условиях несостоятельности фагоцитарной функции лимфоцитов и недостаточной элиминации нейроантигенов с накоплением их в кровеносном русле.

Таким образом, у больных эпилепсией отмечается

количественный дефицит общего пула Т-лимфоцитов (CD3+), циркулирующих в периферической крови. Установлен факт наличия дефицита Т-хелперов (CD4+), являющихся лимфокин-секретирующими клетками, а также снижение количества Т-супрессоров/киллеров (CD8+–лимфоцитов). Настоящие изменения приводили к количественному сдвигу иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) в сторону снижения, прежде всего, за счет количественного снижения субпопуляции лимфоцитов класса CD4+. Установленные изменения иммунной системы связывают с большей иммунодепрессией субпопуляции Т-лимфоцитов, в отличие от В-лимфоцитов.

Иммунологические нарушения являются фоном для развития ряда патологических состояний, что подтверждается наличием приведенных ниже клинических иммунопатологических синдромов (ИПС). Установлено, что ведущим ИПС у больных эпилепсией является инфекционный синдром, проявляющийся частыми ОРВИ, хроническими воспалительными заболеваниями ЛОР-органов, рецидивирующей герпетической инфекцией, хроническими заболеваниями мочевыводящих путей и пр. Инфекционный синдром диагностирован у $80,6\%$ больных эпилепсией ($68,6\%$ – при КЭ и $93,6\%$ – при НКЭ). Аутоиммунный синдром отмечен у $43,8\%$ больных эпилепсией ($33,3\%$ и $55,3\%$ – в подгруппах с КЭ и НКЭ, соответственно). Аллергический синдром выявлен у четверти больных эпилепсией ($25,5\%$), чаще наблюдался при НКЭ (34%), отмечен только у $17,6\%$ больных с КЭ. Клиническим проявлением аллергического синдрома были атопический дерматит, поллинозы, пищевая, лекарственная и другие виды аллергии в виде крапивницы, в редких случаях – отека Квинке. Достаточно часто у больных эпилепсией аутоиммунный синдром проявлялся эндокринопатиями, они отмечены у $18,4\%$ пациентов ($15,6\%$ при КЭ и $21,2\%$ – при НКЭ).

В структуре эндокринопатий на первом месте находились заболевания щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит Хашимото, диффузное или очаговое поражение щитовидной железы с эутиреозом или нарушением функции), затем – нарушение продукции половых гормонов, проявляющееся у женщин нарушением менструального цикла и репродуктивной функции, гипер- и гипопролактинемией, у мужчин – нарушениями половой функции; нарушение углеводного обмена (снижение толерантности к глюкозе, сахарный диабет). У $75,5\%$ больных эпилепсией отмечалось сочетание ИПС, инфекционного синдрома и АИС ($60,7\%$ – при КЭ, $91,4\%$ – НКЭ).

Приведенные данные свидетельствуют о наличии значимых нейроиммунных расстройств при эпилепсии. Снижение эффективности стандартной базисной терапии и наличие клинических и лабораторных признаков ВИН у больных с аллергическими заболеваниями выдвинули проблему разработки и

принципов назначения иммунокоррекции у таких больных. По данным отечественных и зарубежных исследований в настоящее время до 30% больных, страдающих разными болезнями, нуждается в назначении иммунокоррекции и иммунореабилитации. Возможность высокоэффективного использования иммунотропных препаратов для лечения заболеваний нервной системы признается многими исследователями (15,16,24,25,31). Больные с нарушенной функцией иммунной системы требуют длительной планомерной, дифференцированной патогенетической иммунокоррекции, соответствующей уровню выявленных клинико-иммунологических нарушений, с применением на всех этапах препаратов или методов, позволяющих нормализовать иммунный дисбаланс.

В литературе имеются данные об успешном применении отдельных иммунокорректирующих препаратов (стероидных гормонов, иммуноглобулинов, тималина, Т-активина, тимогена, тимоптина,

циклоферона, пропротена S-100, полиоксидония) в лечении психоневрологических заболеваний, включая эпилепсию (6, 16, 25, 31).

Иммунотерапия способствует улучшению или нормализации иммунного статуса: достоверно повышает количество Т-лимфоцитов, восстанавливает соотношение их субпопуляций, активизирует функцию фагоцитов и гуморальную защиту, нормализует содержание иммуноглобулинов сывороточного спектра, снижает уровень нейросенсибилизации, что свидетельствует о регрессе аутоиммунного процесса, представляющего немаловажную патобиологическую сущность эпилептогенеза.

Таким образом, изучение иммунного статуса больных эпилепсией позволяет расширить представление о патогенезе эпилепсии, выявить причины резистентного течения заболевания, открывает новые возможности лечения больных эпилепсией с клинико-лабораторными признаками иммунного дисбаланса с помощью иммуномодуляторов.

Литература:

- Бойко А.Н. Рассеянный склероз, молекулярные и клеточные механизмы / А.Н. Бойко // Молекулярная биология. – 1995. – № 4. – С. 729
- Бочкова Е.Н. Иммунокоррекция у детей с эпилепсией / Е.Н. Бочкова, В.В. Зотова, С.Н. Рожкова и др. // Аллергология и иммунология. – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 166–169.
- Васильева О.А., Липатова Л.В., Громов С.А. К вопросу о нейроиммунных расстройствах и их роли в терапии больных с резистентными формами эпилепсии – Ж. «Сибирский вестник психиатрии и наркологии» – Томск, 2006. – Прил. 41. – С. 64 – 66.
- Ветлугина Т.П. Состояние системы иммунитета и роль иммунных механизмов в полиморфизме клинических проявлений шизофрении: автореф. дисс... д-ра мед. наук / Ветлугина Т.П. – Томск, 1993. – 42 с.
- Гайкова О.Н. Изменения белого вещества головного мозга при височной эпилепсии: автореф. дисс. д-ра мед. наук. – СПб, 2001. – 38 с.
- Громов С.А. Нейроиммунологические механизмы доклинического эпилептогенеза и их коррекция циклофероном / С.А. Громов, С.К. Хоршев, С.С. Бессмельцев и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – № 12. – С. 34–38.
- Громов С.А. Контролируемая эпилепсия. – СПб, 2004. – С. 46 – 65.
- Евсеев В.А., Миковская О.И. Нейроиммунопатология: иммуноагрессия, дисрегуляция, перспективы адаптивной иммунотерапии. – Ж. Неврол. и психиатр. – № 5, 2002. – С. 60 – 64.
- Завалишин И.А. Астроглия: функциональные аспекты / И.А. Завалишин, М.Н. Захарова // Нейроиммунология: материалы научной практической конференции неврологов. – СПб, 1996. – С. 8–11.
- Зиньковский К.А. Особенности клинико-иммунологических соотношений при эпилепсии / К.А. Зиньковский, Н.А. Яковлев, С.Г. Морозов // Нейроиммунология. – 2005. – Т. III, № 2. – С. 186–191.
- Карлов В.А. Эпилепсия. – М., 1990. – 336 с.
- Коляскина Г.И. Современные проблемы психонейроиммунологии / Г.И. Коляскина // Тезисы докладов симпозиума «Современные проблемы клинической и экспериментальной психонейроиммунологии», Томск, 8–10 декабря 1992 г. – Томск, 1992. – С. 61
- Корнева Е.А., Головки О.И. Молекулярно-биологические аспекты взаимодействия нервной и иммунной систем. – Вопросы медицинской химии. – 1997. – Т. 43, № 5. – С. 321–328.
- Корнева, В.А. Григорьев, В.М. Клименко, И.Д. Столяров. Электрофизиологические феномены головного мозга при иммунных реакциях. – Л.: Наука. – 1990. – 148 с.
- Корякина О.В. Клинико-иммунологические особенности течения эпилептических пароксизмов у детей и обоснование иммунокорректирующей терапии: автореф. дисс.... канд. мед. наук / Корякина О.В. – М., 2007. – 35 с.
- Крапивкин А.И. Эффективность иммунотерапии резистентных форм эпилепсий и судорожных состояний у детей. – Автореф. дисс. к. м. н., 2000г. – 32 с.
- Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сепиашвили Р.И. Нейроиммунопатология. Руководство. – М.: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. – 438 с.
- Малашхия Ю.А. Иммунный барьер мозга / Ю.А. Малашхия. – М.: Медицина, 1990. – 256 с.
- Никитина О.А. Клинико-иммунологические и электрофизиологические сопоставления при симптоматической эпилепсии / О.А. Никитина, М.М. Герасимова // Нейроиммунология. – 2004. – Т. II, № 2. – С. 77.
- Позднякова А.Л. Электрофизиологическое изучение нейротропных эффектов антител к S-100 белку с использованием различных модельных систем / А.Л. Позднякова, В.С. Воробьев // Новое в иммунологии и терапии психических заболеваний. – М., 1988. – С. 36–39.
- Полгар А.А. Некоторые клеточные механизмы эпилептогенетического эффекта противомозговых антител / А.А. Полгар, В.С. Смирнова, Р.Н. Кулыгина // Актуальные проблемы общей патологии и патологической физиологии. – М., 1978. – С. 113–116.
- Полетаев А.В. Иммуноферментный анализ антигенной направленности «анти-мозговых» антител сыворотки крови больных эпилепсией / А.В. Полетаев, В.А. Карлов, М.В. Помогаева и др. // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1985. – № 6. – С. 832–833.
- Сепиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы / Р.И. Сепиашвили. – М.: Медицина-Здоровье, 2003. – 240 с.
- Славянская Т.А. Основные принципы и методы иммунореабилитации у больных с нарушенной функцией иммунной системы. – Дисс. на соискание уч. степени д-ра мед. наук, 1999.
- Столяров И.Д., Петров А.М., Вотинцева М.В., Ивашкова Е.В. Некоторые аспекты

- нейроиммунологической терапии заболеваний нервной системы. – Тез. Докл. 2 Российской конф. «Нейроиммунопатология». – 21 – 23 мая 2002 г., Москва.- С. 77 – 79.
26. Суслина З.А. Неврология и нейронауки – прогноз развития / З.А. Суслина, С.Н. Иллариошкин, М.А. Пирадов // *Анналы неврологии*. – 2007. – № 1. – С. 5–7.
27. Чехонин В.П. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов / В.П. Чехонин, Т.Б. Дмитриева // – М.: Медицина, 1999.
28. Шабалина И.Г. Роль инфекционных факторов различного генеза в течении и патогенезе эпилепсии. – Дисс. на соискание ст. к. м. н. – 1994 г.
29. Aarli J.A. Immunological aspects of epilepsy. – *Brain and Develop.* – 1993. – Vol. 15. – P. 41 – 52.
30. Annegers J.F. Epidemiology and genetics of epilepsy. *Neurol. Clin.*, 1994; 12: 15 – 29.
31. Antozzi C. Immunotherapy. *Epilepsy*. Vol. 45. Suppl. 3, 2004. P. 20.
32. Fierz W. Astrocytes and immune response in the brain. – *J. Neurochemistry*. – 1989. – V. 52. – P. 8.
33. Fontana A., Grob P.J. Immunodeficiency in epilepsy; a new view. – *J. Neurol.* – 1979. – Vol. 220. – P. 297 – 301.
34. Hauser W.A. Epidemiology and genetics of epilepsy / W.A. Hauser // *Epilepsy* / ed. by A.A. Ward, J. K. Penz. – New York, 1993. – P. 267–284.
35. Hughes R.A. Immunology of nervous system. – London, 1983. – 304 p.
36. Ivashinka A.V. Markers of nerve tissue damage in patients having pulmonary tuberculosis / A.V. Ivashinka, S.A. Likhachev // *European Journal of Neurology*. – 2008. – Vol. 15, Suppl. 3. – P. 342.
37. Jankovic B.D. From immunoneurology to immunopsychiatry: neuromodulating activity of antibrain antibodies. – *Int. Rev. neurobiol.* – 1985. – Vol. 26. – P.249 – 314.
38. Kanoh T., Uchino H. Immunodeficiency and epilepsy. – *Lancet*. – 1976. – Vol. 1. – P. 860 – 861.
39. Leibowitz S., Hughes R.A. Immunology of nervous system. – London, 1983. – 304 p.

NEURO-IMMUNE MECHANISM OF EPILEPSY AS A KEY TO PATHOGENETIC TREATMENT OF THE DISEASE

Lipatova L.V.

Saint-Petersburg psycho-neurologic scientific research institute named after V.M. Behterev, Russia

Recent studies have proven the functioning of neuro-endocrine and immune systems as a united integrative functional system. This article presents the results of author's own investigations of clinical neuro-immune disorders in epileptic patients, and the assessment of their role in disease pathogenesis and formation of treatment-resistant forms. A justification of highly-efficient use of immune modulators for treatment of nervous system diseases is presented.

Key words: epilepsy, immunology, NBT-test, neuro-antigens.