

ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ЭПИЛЕПСИЕЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЕЛЬТА-СОН ИНДУЦИРУЮЩЕГО ПЕПТИДА С ЦЕЛЬЮ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

О.В. КОРЯКИНА, О.П. КОВТУН, И.А. ТУЗАНКИНА

*Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию
Областная детская клиническая больница № 1, г. Екатеринбург.*

Проведен анализ иммунологического состояния детей с эпилепсией, 102 ребенка, возраст от 3 до 14 лет, плацебо-контролируемое исследование с оценкой эффективности дельта-сон индуцирующего пептида в комплексном лечении больных. Выявлена супрессия Т-клеточного иммунитета, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов. Воздействие дельта-сон индуцирующего пептида оценивалось по клиническим, инструментальным и лабораторным параметрам. У пациентов с эпилепсией отмечалось снижение частоты случаев острой респираторной инфекции, восстановление абсолютного числа лейкоцитов, лимфоцитов, субпопуляций CD3+, CD8+, CD16+.

Ключевые слова: эпилепсия, дельтатан, иммунная система, острые респираторные инфекции

IMMUNOLOGIE PECULIARITIES OF EPILEPTIC DISEASE COURSE IN CHILDREN AND IMMUNOTROPIC EFFECTS OF DELTA-SLEEP INDUCING PEPTIDE.

O.V.Koryakina, O.P.Kovtun, I.A.Tuzankina

Abstract It was done analysis of immunologie peculiarities of the epileptic disease of 102 children, aged 3-14 and placebo-controlled study was to evaluate the influence of delta-sleep inducing peptide on immune system. In children there was seen suppression of T-cell-chain immunity, in pupils-changes phagocytic in the from of phagocytic neutrophil activity. Analysis of delta-sleep inducing peptide efficiency included an estimation of changes of clinical, instrumental and laboratory parameters. Patients with epilepsy demonstrated reduction of frequency respiratorys infections and rise of primarily low absolute numbers of leukocytes, limphocytes, in particular – CD3+, CD8+, CD16+.

Keywords: epilepsy, delta-sleep inducing peptide, immune system, T-cell-chain immunity

Одной из наиболее актуальных проблем педиатрии и неврологии остается эпилепсия у детей. Распространенность заболевания среди детского населения колеблется от 5 до 10 случаев на 1000 населения [2,3,15,17,19,20,23]. За последние годы накоплен значительный материал по изучению этиологии, патогенеза, клиники эпилепсии, разработаны стандарты диагностики, определена стратегия лечения. Несмотря на достигнутые успехи, многие аспекты данной проблемы остаются нерешенными.

В настоящее время доказанным фактом является единство функционирования нервной и иммунной систем – главных регуляторных систем организма. Образуя сложные взаимосвязи, нейроиммунная система участвует в

формировании иммунного ответа и в процессах регуляции нервной деятельности [1,4,6,9,21,22], что создает надежность взаимодействия с одной стороны, а с другой, при нарушении функции одной системы возникают условия для патологии другой. Изменения клеточного и гуморального иммунитета при эпилепсии отмечались многими исследователями. Их возникновение связывают с влиянием эпилептогенных факторов на лимбико-диэнцефальные структуры, повреждающим эффектом припадков, запуском механизмов аутоагрессии, а также иммуннодепрессивным действием противосудорожных препаратов [5,7,8,10,11,12,18]. Наличие иммунологических нарушений при эпилепсии создает необходимость включения в курс

терапии препаратов, обладающих иммуностропным действием.

Нами проведен анализ иммунологического состояния 102 детей, страдающих эпилепсией, и дана оценка эффективности дельта-сон индуцирующего пептида в комплексном лечении больных.

Комплексная оценка иммунологического статуса определялась на базе ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга, в отделе клинической иммунологии. 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) дана количественная оценка популяций и субпопуляций лимфоцитов CD3+ (Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы/индукторы), CD8+ (Т-супрессоры/цитотоксические клетки), CD20+ (В-лимфоциты), CD16+ (натуральные киллеры). Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов оценивались в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза микробными полисахаридами (зимозаном) с латексными частицами.

В исследовании проведена оценка эффективности препарата «Дельтаран» 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. Перед применением препарат и плацебо разводили физиологическим раствором, вводили интраназально с помощью мерной пипетки по 1 ампуле (10 капель) 1 раз в день. Препарат и плацебо назначались на фоне противосудорожной терапии, средняя продолжительность приема антиконвульсантов у больных дошкольного возраста составила $1,70 \pm 0,03$ лет, у школьников – $4,08 \pm 0,05$ лет. Препарат «Дельтаран» назначался по схеме, в зависимости от возраста ребенка. Схема лечения: I-я неделя – по 1 ампуле 1 раз в день ежедневно в зависимости от возраста; II-я неделя – по 1 ампуле 1 раз в день через

день; III-я неделя – по 1 ампуле 1 раз в день через 2 дня; IV-я неделя и далее в течение месяца – по 1 ампуле 1 раз в день 2 раза в неделю. Курс терапии составил 2 месяца. Оценка клинико-инструментальной и иммунологической характеристики больных проводилась до назначения препарата, через 1,2 и 12 мес. от первичного обследования. 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.

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. У больных школьного возраста отмечалось снижение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов в течение всего периода наблюдения.

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. В первую очередь, необходимо выделить больных с генерализованными приступами, у которых наблюдалось достоверное снижение таких показателей, как общее количество лейкоцитов,

Таблица 1

Сравнительная динамика значимых иммунологических показателей в зависимости от возраста больных

Возраст больных	Показатели, $10^9/л$	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*
8 – 14 лет	Фаг.% сп. ФЧ сп. Фаг.% ст. ФЧ ст.	0,26±0,04*	0,28±0,03*
		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 $p < 0,05$

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

Поведенный сравнительный анализ клинико-инструментального и иммунологического обследования детей, страдающих эпилепсией на фоне приема препарата «Дельтаран» или плацебо показал, что в группах детей дошкольного и школьного возраста, получавших

препарат 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 острых респираторных инфекций ($p < 0,05$). 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 снижены и не достигают уровня контрольной группы ($p < 0,05$). 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.

Таким образом, 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 фаго-

цитарной 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

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

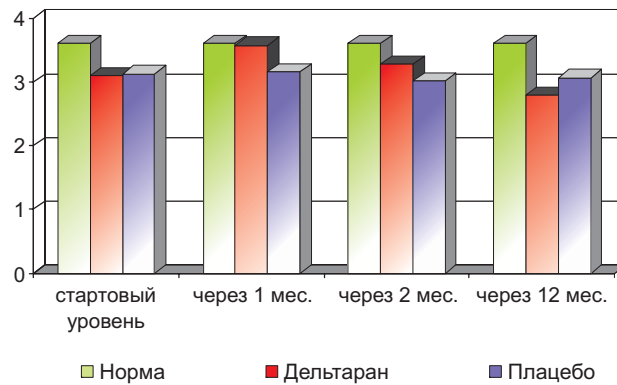


Рисунок 2
Динамика абсолютного количества CD3+ лимфоцитов в группе детей дошкольного возраста, в зависимости от применения дельтарана и плацебо

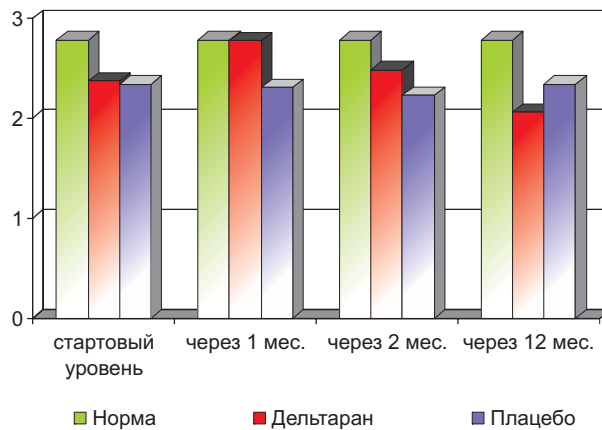
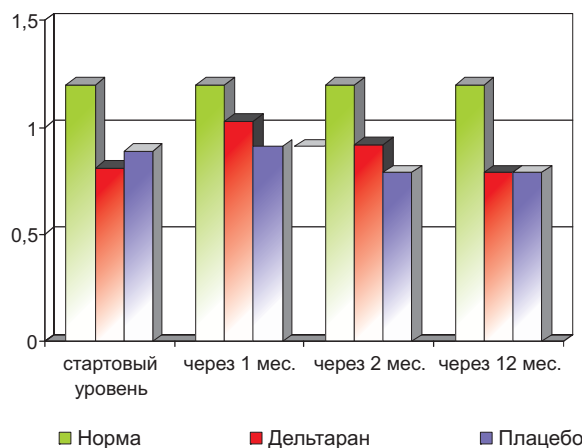


Рисунок 3
Динамика абсолютного количества CD8+ лимфоцитов в группе детей дошкольного возраста, в зависимости от применения дельтарана и плацебо.



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. Включение препарата «Дельтаран» в комплексное лечение больных, страдающих эпилепсией, способствовало восстановлению показателей клеточного звена иммунитета и снижению частоты регистрации острых респираторных вирусных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И.Г. Взаимодействие нервных, эндокринных и иммунных механизмов мозга / И.Г. Акмаев // Журнал неврол. и психиатр. - 1998. - № 3. - С. 54-56.
2. Власов В.В. Эпидемиология в современной России / В.В.Власов // Международный журнал медицинской практики. - 2001. - № 2. - С. 27-31.
3. Гусев Е.И. Эпидемиология и социальные аспекты эпилепсии / Е.И.Гусев, А.Б. Гехт // Эпилепсия и клиническая нейрофизиология: тез. докл. научн.-практ. конф./ Под ред. М.Н. Грицан. - Киев, 1999. С. 8-10.
4. 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.
5. Евсеев В.А. Нейроиммунопатология: иммуноагрессия, дизрегуляция, перспективы адаптивной иммунотерапии / В.А.Евсеев, О.И.Миковская // Журнал неврол. и психиатр. - 2002. - № 5. - С.60-63.
6. Корнева Е.А. Проблема нейрогуморальной регуляции иммунного гомеостаза / Е.А. Корнева // Физиология человека. - 1984.- Т. 11, № 2. - С.179-192.
7. Крыжановский Г.Н. Нейроиммунопатология / Г.Н. Крыжановский, С.В. Магаева, Р.И. Сепиашвили. - М.: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. -438 с.
8. Малашиха В.Ю. Иммунопатология и иммуногенетика некоторых форм детской эпилепсии / В.Ю. Малашиха // Журнал неврол. и психиатр. - 1996. - № 2. - С.18-20.
9. Малашиха Ю.А. Мозг как орган иммунитета / Ю.А.Малашиха, З.Г.Надареишвили, Н.Ю.Малашиха // Журнал неврол. и психиатр. - 1999. - № 9. - С.62-64.
10. Манасян Н.Г. Показатели функции иммунной системы и гематологические сдвиги до и после эпилептического припадка / Н.Г. Манасян // Журнал неврол. и психиатр. - 1996. - № 6. - С.84.
11. Морозов С.Г. Аутоантитела к антигенам ткани мозга у больных эпилепсией / С.Г.Морозов, Б.Б.Гнеденко, Л.М.Асанова // Журнал неврол. и психиатр. - 1996. - № 4. - С.71-74.
12. 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.
13. Мухин К.Ю. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапии / К.Ю.Мухин, А.С. Петрухин. - М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000.- 319 с.
14. Никанорова М.Ю. Парциальные эпилепсии раннего детского возраста: клинические проявления, особенности течения, прогноз / М.Ю. Никанорова, Е.Д. Белоусова, А.Ю.Ермаков // Неврологический журнал.-2001.- № 6. - С. 38-41.
15. Петрухин А.С. Эпилептология детского возраста /А.С. Петрухин – М.: Медицина, 2000. – 622 с.
16. Темин П.А. Эпилепсии и судорожные синдромы у детей / П.А. Темин, М.Ю. Никанорова. - М.: Медицина, - 1999.- 656с.
17. Трошин В.Д. Эпилепсия детей и подростков / В.Д.Трошин, А.В. Густов, Ю.И. Кравцов.- Н. Новгород, 2002. - 316 с.
18. Шматко В.Г. Морфологические и иммунологические сопоставления при эпилепсии / В.Г.Шматко, В.П.Конев, С.И.Ерениев // Журнал неврол. и психи-

атр. - 1991.- №3.- С.47-51.

19. Эпилепсия в регионах России / А.И. Федин, В.А. Краснов, В.А. Валенкова, А. Л. Максимова // Современные методы диагностики и лечения эпилепсии: сб. науч. тр. - Смоленск, 1997. - С. 13-28.

20. Aicardi J. Epilepsy in children /J. Aicardi.- New York: Raven Publishers, 1996.-555p.

21. Farrar W. L. The immune logical brain /W. L. Farrar// Immunol. – 1987. - Vol. 100. P. - 361-378.

22. Greene M.L. Receptor systems in tissues of the nervous system / M.L. Greene //Immunol. – 1987.- Vol. 100. - P. 153-185.

Mauser W. A. Epidemiology of epilepsy / W. Mauser, J. Annergesll //A textbook of epilepsy / Ed. by D.Chadwick. - Edinburg: Churchill Livingstone, 1994. - P.23-45.