

**О.П. Ковтун¹, О.В. Корякина¹, И.А. Тузанкина²,
Л.А. Сафронова²**

¹Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

²Областная детская клиническая больница №1, Екатеринбург

Клинико-иммунологические особенности течения эпилепсии у детей и обоснование иммунокорригирующей терапии

Изучены результаты клинико-инструментального и лабораторного обследований 102 детей, страдающих эпилепсией, госпитализированных в неврологическое отделение ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга в 2003–2006 гг. Катамнестическое наблюдение проводили через 1, 2 и 12 месяцев после первичного исследования. Анализ иммунологических показателей в зависимости от метода противосудорожной терапии показал более негативное влияние политерапии на иммунный статус исследуемых детей. Для оценки эффективности лечения провели плацебоконтролируемое исследование с использованием препарата *Дельтаран*. Сравнительный анализ частоты и продолжительности приступов показал, что в группах детей дошкольного и школьного возраста, получавших препарат *Дельтаран*, через 1 месяц лечения наблюдалось достоверное сокращение частоты сложных парциальных приступов в отличие от больных, принимавших плацебо ($p < 0,05$). Включение препарата *Дельтаран* в комплексное лечение больных, страдающих эпилепсией, способствовало восстановлению показателей клеточного звена иммунитета, благоприятному течению заболевания.

Ключевые слова: эпилепсия, иммунитет, дети.

Контактная информация: Ковтун Ольга Петровна, д.м.н., зав. кафедрой педиатрии ФПК и ПП УГМА. Тел.: 8 (343) 371-63-21.

© Коллектив авторов, 2010

O.P. KOVTUN, O.V. KORYAKINA, I.A. TUZANKINA, L.A. SAFRONOVA

Clinico-immunological features of epilepsy progression in children and substantiation of immunocorrective therapy

Reviewed are the results of clinico-instrumental and laboratory investigation of 102 epileptic children admitted to the neurology inpatient unit of regional children's hospital #1 in Ekaterinburg in 2003-2006. All patients were followed up at intervals of 1, 2 and 12 months after the primary survey. Analysis of immunological indicators in terms of the anti-seizure method used has shown that polytherapy had a more adverse effect on the immune status of surveyed children. To assess the efficacy of treatment a placebo-controlled study was carried out with use of Deltaran drug. Comparison of the frequency and duration of epileptic seizures demonstrated that children of pre-school and school age taking Deltaran showed in one month of therapy a significant reduction in the frequency of complex partial seizures as distinct from the subjects who received placebo ($p < 0.05$). Inclusion of the drug in a complex therapy of epileptic patients contributed to restoration of indicators of cellular component of the immune system and favourable disease progression.

Key words: epilepsy, immunity, children.

Проблема судорожных состояний у детей – одна из актуальных в детской неврологии и педиатрии. Распространенность судорог среди детского населения значительно варьирует – от 4 до 20 на 1000 родившихся живыми. При этом заболеваемость эпилепсией колеблется от 5 до 10 случаев на 1000 человек [1, 2].

Большинство исследований по проблемам эпилепсии посвящено вопросам клиники, диагностики и методам лечения. Несмотря на достигнутые успехи, многие аспекты данной проблемы требуют дальнейшего изучения. Наименее изучены механизмы нейроиммунных процессов при эпилепсии у детей.

В современной литературе представлены противоречивые сообщения о характере иммунологических изменений при эпилепсии, имеются указания на развитие иммунной недостаточности с угнетением клеточного и гуморального звеньев иммунитета [3–6]. В то же время ряд авторов высказывает предположение об аутоиммунной природе заболевания [7–9]. Недостаточно изучены вопросы воздействия длительной противосудорожной терапии на деятельность иммунокомпетентных клеток ребенка. Среди исследователей нет единой точки зрения относительно целесообразности назначения иммуноотропных препаратов в комплексном лечении больных при данной патологии, не разработаны показания к проведению иммунокорректирующей терапии.

Широкая распространенность эпилепсии среди детей, риск формирования иммунных нарушений требуют дальнейших исследований с целью уточнения характера изменений иммунологического состояния больных и обоснования применения иммуноотропных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа основана на изучении результатов клинико-инструментального и лабораторного обследования 102 детей, страдающих эпилепсией, госпитализированных в неврологическое отделение ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга в период 2003–2006 гг. Катамнестическое наблюдение проводили через 1, 2 и 12 мес после первичного исследования.

Согласно Международной классификации эпилептических пароксизмов (1981) все пациенты были разделены на три группы: 1-я группа – больные с генерализованными приступами (n=19); 2-я группа – дети с парциальными приступами и вторичной генерализацией (n=32); 3-я группа – пациенты с парциальными припадками (n=51).

Кроме того, выделены две возрастные группы больных: первая группа – дети от 3 до 7 лет (n=44); вторая группа – дети 7–14 лет (n=58).

Комплексную оценку иммунологического статуса пациентов проводили в отделе клинической иммунологии ОДКБ №1 по следующим параметрам: общее количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула, 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, фагоцитарное число.

Контрольную группу составили 40 практически здоровых детей (19 дошкольников и 21 школьник), обследованных на базе отдела клинической иммунологии ОДКБ №1 г. Екатеринбурга. Эти дети не имели жалоб и отклонений со стороны неврологической и соматической систем.

Для оценки эффективности лечения проведено плацебоконтролируемое исследование с использованием препарата *Дельтаран* (лиофилизированный порошок, в состав которого входит дельта-сон-индуцирующий пептид 0,0003 г и глицин 0,003 г). В качестве плацебо использовали порошок, содержащий 0,003 г глицина. Исследование было согласовано с этическим комитетом ОДКБ №1. Перед применением препарат и плацебо разводили физиологическим раствором, вводили интраназально с помощью мерной пипетки по одной ампуле (10 капель) один раз в день. Лечение проводили на фоне противосудорожной терапии по схеме в течение двух месяцев.

Эффективность лечения оценивали по клиническому, электрофизиологическим и иммунологическим критериям через 1, 2 и 12 мес, при этом больные были разделены на группы: *группа 1* – дети дошкольного возраста, получающие препарат Дельтаран (n=21); *группа 1А* – дети дошкольного возраста, получающие плацебо (n=23); *группа 2* – дети школьного возраста, получающие Дельтаран (n=25); *группа 2А* – дети школьного возраста, получающие плацебо (n=33). Отбор в группы производили случайным методом, при этом дети были сопоставимы по характеристикам анамнеза, данным неврологического, соматического статуса и показателям иммунограммы.

Статистическую обработку материала проводили методом вариационной статистики с использованием программ *Microsoft Excel*. Достоверность полученных результатов оценивали парным методом по t-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе результатов исследования детей перинатального периода выявлено, что более половины из них (57,8%) перенесли гипоксию (в основном легкой и средней степеней тяжести); в результате у них сформировалась клиника перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС).

Важная роль в развитии эпилепсии принадлежит генетическим факторам. В нашем исследовании у 25,5% больных, по данным опроса их родителей, имелись указания на наличие повторных судорог у родственников 1-й и 2-й степеней родства. У каждого четвертого ребенка регистрировали фебрильные судороги в анамнезе.

Анализ структуры эпилептических пароксизмов показал, что у наших пациентов чаще регистрировали парциальные приступы (50,0%); парциальные припадки с вторичной генерализацией наблюдались у каждого третьего ребенка (31,4%); генерализованные приступы встречались реже – в 19,6% случаев. Структура эпилептических пароксизмов была однородной и не зависела от возраста больных ($p > 0,05$).

Объективный метод верификации эпилепсии – ЭЭГ-исследование. Анализ электроэнцефалограмм выявил эпилептиформную активность у 62,7% больных. Причем у пациентов дошкольного возраста эпилептиформную активность определяли чаще, чем у детей от 7 до 14 лет ($p < 0,05$). Возможно, это связано с морфофункциональными особенностями ЦНС и формированием ритмики биоэлектрической активности головного мозга.

В диагностике этиологии эпилепсии приоритетны методы нейровизуализации – МРТ, КТ головного мозга. Структурные изменения головного мозга установлены у трети пациентов: перивентрикулярная лейкоэнцефалопатия – у 31,0%; расширение субарахноидального пространства и вентрикуломегалия –

у 27,5%; мезиальный темпоральный склероз – у 20,6%. Характерно, что морфологические изменения в ЦНС чаще отмечали у детей с парциальными приступами, чем у детей с генерализованными приступами ($p < 0,05$). Возможно, это указывает на симптоматический характер припадков.

При оценке результатов иммунологического исследования установлено, что у больных наблюдались стойкие изменения иммунологических параметров. Причем характер иммунных нарушений зависел от возраста (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 [9, 10]. У больных школьного возраста было отмечено снижение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов в течение всего периода наблюдения. Таким образом, наблюдались возрастные особенности иммунных нарушений у детей, страдающих эпилепсией.

При анализе иммунологических параметров в зависимости от характера приступов выявлено, что у детей дошкольного возраста с генерализованными и парциальными припадками с вторичной генерализацией имеются более выраженные иммунологические расстройства, 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 отмечены выраженные нарушения в виде лимфопении и снижения субпопуляций CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ ($p < 0,05$). В группе пациентов с исключительно парциальными приступами изменения иммунного статуса оказались минимальны

Таблица 1

Сравнительная динамика значимых иммунологических показателей в зависимости от возраста больных

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

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

Таблица 2

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

Характер приступа	Показатели, $\times 10^9/\text{л}$	Первичное исследование	Исследование через 12 мес
Генерализованные приступы	Лейкоциты	$5,30 \pm 0,39^*$	$5,43 \pm 0,29^*$
	Лимфоциты	$2,53 \pm 0,10^*$	$2,46 \pm 0,15^*$
	CD 3+ лимф.	$1,92 \pm 0,09^*$	$1,84 \pm 0,11^*$
	CD 4+ лимф.	$1,09 \pm 0,03^*$	$1,17 \pm 0,10^*$
	CD 8+ лимф.	$0,75 \pm 0,05^*$	$0,58 \pm 0,03^*$
	CD 16+лимф.	$0,22 \pm 0,01^*$	$0,21 \pm 0,03^*$
	CD 20+ лимф.	$0,28 \pm 0,02^*$	$0,21 \pm 0,03^*$
Парциальные приступы с вторичной генерализацией	Лимфоциты	$2,65 \pm 0,14^*$	$2,41 \pm 0,17^*$
	CD 3+ лимф.	$1,90 \pm 0,08^*$	$1,84 \pm 0,11^*$
	CD 4+ лимф.	$1,23 \pm 0,06^*$	$1,17 \pm 0,11^*$
	CD 8+ лимф.	$0,67 \pm 0,04^*$	$0,67 \pm 0,06^*$
	CD 16+лимф.	$0,23 \pm 0,03^*$	$0,19 \pm 0,02^*$
Парциальные приступы	CD 16+лимф.	$0,28 \pm 0,04^*$	$0,38 \pm 0,03^*$

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

График 1

Динамика абсолютного количества лимфоцитов в группе детей дошкольного возраста в зависимости от применения Дельтарана и плацебо

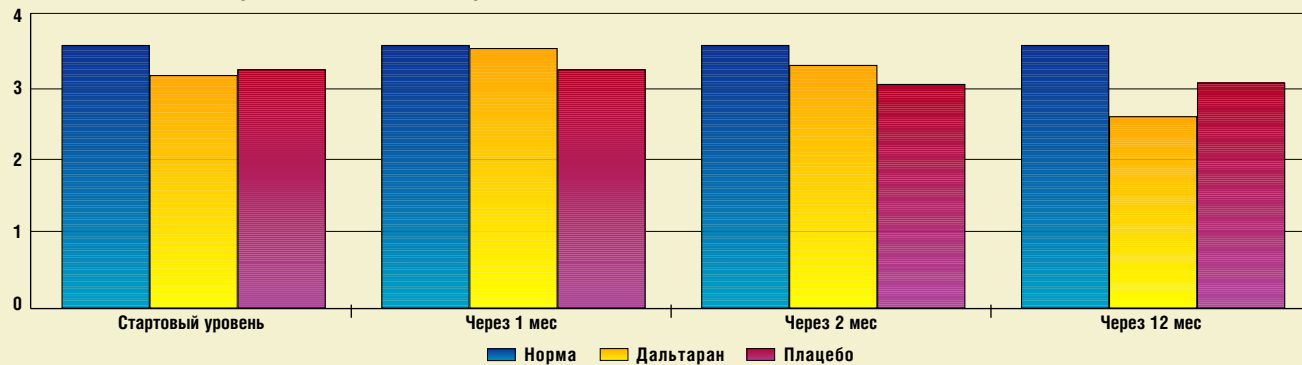
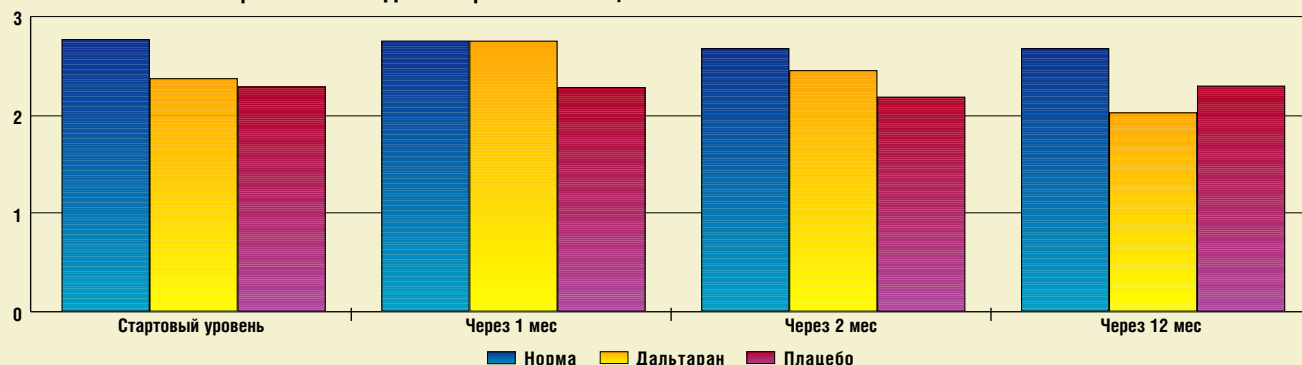


График 2

Динамика абсолютного количества CD3+ лимфоцитов в группе детей дошкольного возраста в зависимости от применения Дельтарана и плацебо



ми – определялась CD16+ лимфопения ($p < 0,05$). Отклонения, выявленные при первичном исследовании, носили стойкий характер и не достигали уровня нормальных значений через 12 месяцев катamnестического наблюдения.

Определенные изменения регистрировали у больных школьного возраста, они касались фагоцитарного звена иммунитета. Во всех группах, независимо от типа приступов, определяли снижение относительного количества фагоцитирующих нейтрофилов и фагоцитарного числа как спонтанного, так и стимулированного фагоцитоза ($p < 0,05$); та же закономерность прослеживалась через 12 месяцев наблюдения.

Таким образом, проведенное исследование выявило, что у больных независимо от характера приступов имеются возрастные особенности иммунного ответа: угнетение клеточного звена иммунитета у детей дошкольного возраста и снижение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов у больных от 7 до 14 лет. Кроме того, в работе показано, что степень выраженности иммунологических нарушений у пациентов в возрасте от 3 до 7 лет зависела от характера приступов. Наиболее существенные изменения отмечены в группе пациентов с генерализованными и парциальными припадками с вторичной генерализацией. Возможно, это обусловлено генетически детерминированной взаимосвязью, более тяжелым течением приступов.

Благодаря современным антиэпилептическим препаратам появилась возможность эффективного лечения судорожных состояний и эпилепсии. Мы провели оценку противосудорожной терапии в исследуемой группе детей. При поступлении в стационар антиконвульсанты получали все больные; средняя продолжительность приема препаратов пациен-

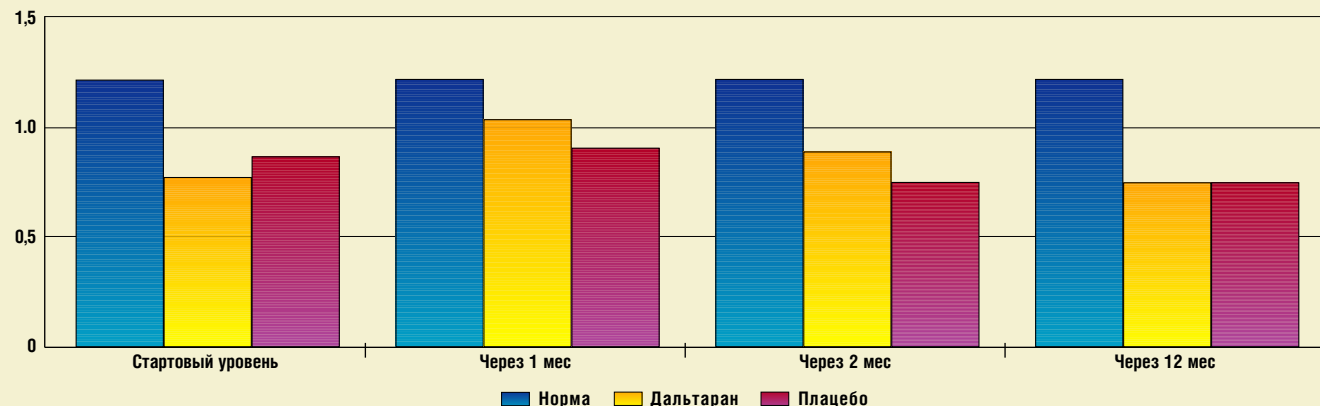
тами дошкольного возраста составила $1,70 \pm 0,03$ года, школьного возраста – $4,08 \pm 0,05$ года. В большинстве случаев проводили монотерапию, чаще препаратами вальпроевой кислоты. Политерапию получал каждый третий ребенок, в основном в виде комбинации вальпроатов и карбамазепина.

Анализ иммунологических показателей в зависимости от метода противосудорожной терапии показал более 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 то же время в группе детей, получающих комбинацию противосудорожных препаратов, определяли лейкопению, гипоиmмуноглобулинемию A и M, снижение показателей нейтрофильного фагоцитоза. У пациентов школьного возраста, получающих противосудорожное лечение в виде монотерапии, зарегистрировано угнетение нейтрофильного фагоцитоза. В группе больных, получающих комбинацию препаратов, выявляли дисиммуноглобулинемию – снижение Ig A, G и увеличение Ig E ($p < 0,05$). Таким образом, очевидно преимущество монотерапии в связи с наиболее иммунодепрессивным действием политерапии.

Для оценки эффективности лечения мы провели плацебоконтролируемое исследование с использованием препарата *Дельтаран*. Сравнительный анализ частоты и продолжительности приступов показал, что в группах детей дошкольного и школьного возраста, получавших препарат *Дельтаран*, через один месяц лечения наблюдалось достоверное сокращение частоты сложных парциальных приступов, в отличие от группы больных, принимавших плацебо ($p < 0,05$). Кроме того, у детей дошкольного возраста через два месяца на фоне приема препарата отмече-

График 3

Динамика абсолютного количества CD8+ лимфоцитов в группе детей дошкольного возраста в зависимости от применения Дельтарана и плацебо



но снижение частоты регистрации ОРВИ ($p < 0,05$). При сравнении в нашем исследовании электрофизиологических данных 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+ (графики 1–3). По окончании полного курса лечения (через 2 мес) нормальных значений достигает и содержание лейкоцитов. При проведении иммунологического исследования через 12 мес обнаружено, что данные параметры снова не достигают уровня таковых в контрольной группе ($p < 0,05$).

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

В целом следует отметить, что включение препарата *Дельтаран* в комплексное лечение больных, страдающих эпилепсией, способствовало восстановлению показателей клеточного звена иммунитета, благоприятному течению заболевания.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило расширить представления о клинико-иммунологических особенностях течения эпилепсии у детей, обосновать применение иммуностимулирующих препаратов, доказать эффективность препарата *Дельтаран* в комплексном лечении больных.

Выводы

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

2. В клинико-инструментальной характеристике эпилептических пароксизмов у детей независимо от возраста преобладают парциальные приступы; у 62,7% больных имеется эпилептиформная активность, а у каждого третьего ребенка наблюдаются структурные изменения головного мозга.

3. У детей, страдающих эпилепсией с давностью заболевания не менее года, имеются стойкие отклонения иммунологических параметров: у больных дошкольного возраста – угнетение клеточного звена иммунитета, у детей школьного возраста – снижение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов. Степень выраженности иммунных нарушений у больных зависит от их возраста и характера приступов.

4. Использование длительной (не менее года) политерапии в лечении больных с эпилепсией приводит к угнетению клеточного и гуморального иммунитета, что подтверждает преимущество монотерапии.

5. Применение препарата *Дельтаран* в комплексном лечении эпилепсии у детей обосновано: оно способствует восстановлению показателей клеточного звена иммунитета, сокращению частоты острых респираторных инфекций в период наблюдения и более благоприятному течению основного заболевания.

Литература

1. Петрухин А.С. Эпилептология детского возраста. – М.: Медицина, 2000, 622 с.
2. Темин П.А., Никанорова М.Ю. Эпилепсии и судорожные синдромы у детей. – М.: Медицина, 1999, 656 с.
3. Зотова В.В. Некоторые аспекты нейрогуморальной регуляции вторичного иммунодефицитного состояния // Актуальные вопросы иммунологии и иммунопатологии. – Ростов-на-Дону, 1989, № 2, с. 36–40.
4. Малашиха В.Ю. Иммунопатология и иммуногенетика некоторых форм детской эпилепсии // Журнал неврол. и психиатр., 1996, №2, с. 18–20.
5. Шмакова Е.А. Клинико-иммунологическая оценка состояния здоровья и обоснование иммунокоррекции при эпилептических синдромах у детей / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук – Екатеринбург, 2002, 20 с.
6. Корнева Е.А. Проблема нейрогуморальной регуляции иммунного гомеостаза // Физиология человека, 1984, т. 11, №2, с. 179–192.
7. Морозов С.Г., Гнеденко Б.Б., Асанова Л.М. Аутоантитела к антигенам ткани мозга у больных эпилепсией // Журнал неврол. и психиатр., 1996, №4, с. 71–74.
8. Евсеев В.А., Миковская О.И. Нейроиммунопатология: иммуноагрессия, дисрегуляция, перспективы адаптивной иммунотерапии // Журнал неврол. и психиатр., 2002, №5, с. 60–63.
9. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Сепиашвили Р.И. Нейроиммунопатология. – М.: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003, 438 с.
10. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999, 608 с.