

НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОТНОШЕНИЯ ПРИ ПАРЦИАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КЛИНИЧЕСКИХ, НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУННЫХ ФАКТОРОВ. РОЛЬ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА

В.В. Калинин, К.Ю. Субботин, Н.Г. Ермакова

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

Вопрос об отношениях между нервной и иммунной системой при эпилепсии не получил пока однозначного решения, несмотря на относительно большое число исследований в этом направлении.

К настоящему времени имеются достаточно многочисленные наблюдения, которые свидетельствуют о взаимосвязи этого заболевания с нарушениями в иммунной системе. При этом изучение иммунного статуса позволило выявить отклонения в различных звеньях иммунной системы. Это позволило даже говорить некоторым авторам об эпилепсии, как о группе иммунозависимых заболеваний [1–3].

Следует подчеркнуть, что при этом преимущественно изучался так называемый гуморальный иммунитет [1–3], и в частности, было предположено, что к некоторым формам эпилепсии предрасполагает нарушение аутоиммунных механизмов, лежащих в основе системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома и синдрома мышечной скованности [1–3].

Установлено также, что патогенез некоторых случаев эпилепсии связан с дефицитом иммуноглобулина А (IgA) и иммуноглобулина G (IgG).

Полагают также, что эпилепсия может представлять первую манифестацию своеобразного аутоиммунного синдрома, поскольку антитела сами по себе непосредственно вовлечены в патогенез эпилепсии [5, 6].

В пользу этого говорят и данные, полученные при изучении клеточного иммунитета при эпилепсии. Так, в некоторых исследованиях было показано, что у больных эпилепсией снижается количество циркулирующих Т-лимфоцитов (CD3+), имеется дефицит Т-хелперов (CD4+) и Т-супрессоров (CD8+) и снижаются показатели иммунорегуляторного индекса (CD4+)/CD8+) [5].

Говоря об основных данных по связи между эпилепсией и иммунологическими нарушениями, следует отметить, что единой универсальной концепции, связывающей эти явления, нет.

Здесь следует подчеркнуть, что как в эпилептологии, так и в иммунологии существует свой само-

стоятельный понятийный аппарат. При этом в эпилептологии выделяют несколько относительно самостоятельных подтипов припадков (пароксизмов), каждый из которых характеризуется своим патогенезом. Аналогично этому в иммунологии принято выделять несколько относительно самостоятельных субпопуляций клеточных элементов, отвечающих за развитие иммунных ответов. В этой связи возникает вопрос, имеются ли верифицированные связи между припадками определенной семиотики и определенными субпопуляциями клеток, отвечающих за иммунные изменения?

Не менее важным представляется вопрос о возможных связях между состоянием ремиссии (полный контроль над приступами) и состоянием клеточного иммунитета. Знания об их соотношениях позволили бы прогнозировать стойкость ремиссии при эпилепсии и при неблагоприятном прогнозе а priori применять более интенсивную антиэпилептическую терапию.

Более того, остается неясным, имеются ли связи помимо базисных характеристик эпилепсии (тип припадков, пол, локализация и латерализация фокуса) с показателями иммунитета при эпилепсии у других нейробиологических характеристик, в частности, рукости, как варианта структурно-функциональной организации мозга.

Литературные данные говорят о том, что в основе так называемой аномальной мозговой латерализации (левшества) могут лежать нарушения в иммунной системе [6, 7], тогда как сама по себе мозговая латерализация может иметь значение для редукции приступов и наступления ремиссии при эпилепсии [8].

Это позволяет предположить, что между разными типами припадков, структурно-функциональной организацией головного мозга и иммунитетом могут существовать определенные отношения, отражающие патогенез эпилепсии.

Цель настоящего исследования сводилась к изучению возможных множественных связей между клиническими, нейробиологическими и иммунными

показателями, отражающими клеточный иммунитет при парциальной эпилепсии

Материал и методы исследования

Исследование было выполнено на материале 92 больных (38 муж., 54 жен.) с парциальными формами эпилепсии. При этом диагноз симптоматической формы эпилепсии был выставлен в 40 случаях, криптогенной – в 52 случаях. Височная эпилепсия была диагностирована у 36 больных, лобная – у 16 больных и лобно-височная – у 40 больных.

Сторона фокуса определялась исключительно по данным ЭЭГ, тогда как данные по семиотике припадков при этом в расчет не принимались. При этом левосторонний фокус был выявлен у 32 больных, правосторонний – у 30 и билатеральный – у 30 больных.

Данные о частоте припадков каждого типа и длительности ремиссии были взяты из дневников больных. При этом вычислялась среднемесячная частота за последние 6 месяцев. Длительность ремиссии рассчитывалась в месяцах, предшествовавших госпитализации, в течение которых вообще не наблюдалось припадков.

Таблица 1

Основные клинические характеристики изученных больных

Показатели	Значения
Количество больных	92
Пол	Мужчины – 38. Женщины – 54
Возраст в годах	32,1±9,8
Начало приступов в годах	16,6±12,9
Длительность эпилепсии в годах	15,2±9,7
Тип эпилепсии (локализация фокуса)	
Лобная, n (%)	16 (17,4%)
Височная, n (%)	36 (39,1%)
Мультифокальная, n (%)	40 (43,5%)
Форма эпилепсии	
Криптогенная, n (%)	50 (54,3%)
Симптоматическая, n (%)	42 (45,7%)
Сторона фокуса	
Левосторонний фокус	32 (34,8%)
Правосторонний фокус	30 (32,6%)
Билатеральные фокусы	30 (32,6%)

Наряду с этим оценивалась тяжесть припадков по шкале National Hospital Seizure Severity Scale (NHS3) [14] и определялась рукость больного по шкале Annett [4]. При этом больные, у которых суммарная оценка составляла менее 5 баллов, расценивались как лица с ведущей левой рукой, тогда как больные с оценкой, превышающей 5 баллов – как лица с ведущей правой рукой. Среди всех изученных больных было 85 правшей (+21,9+/-2,7) и 7 левшей (-9,9+/-12,9).

У каждого больного при поступлении в стационар осуществлялся забор крови, после чего производили анализ содержания различных клеточных показателей иммунитета на цитофлуориметре FC 500 (Beckman Coulter).

Определялось количество Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD3+CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (CD3+CD16+CD56+), В-лимфоцитов (CD3+CD19+), натуральных киллеров (CD3-CD16+CD56+) и величина иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8).

Обработка результатов проводилась с помощью дисперсионного анализа (MANOVA) [7, 13], который позволяет определить влияние независимых номинальных переменных на величины зависимых количественных переменных.

В качестве независимых переменных использовались показатели пола, формы эпилепсии, локализации и латерализации фокуса и рукоисти. Количественные показатели иммунитета были преобразованы в номинальные переменные, используя значение медианы для каждого иммунного показателя за исключением показателя иммунорегуляторного индекса. При этом проводилось разграничение лиц с низким содержанием (ниже медианы) и высоким содержанием (выше медианы).

Показатель иммунорегуляторного индекса разделялся на 3 группы, отражая низкий (<1,5), средний (1,5–2,5) и высокий уровень (>2,5), в соответствие с литературными данными [5, 6, 16].

Показатели частоты припадков различного типа и длительность ремиссии служили зависимыми количественными переменными. Исходной гипотезой служило предположение, что показатели иммунитета, взаимодействуя с клиническими и нейробиологическими показателями (пол, форма эпилепсии, локализация и латерализация фокуса рукость), будут

Таблица 2

Значения средних и медиан изученных иммунологических показателей

Иммунологические показатели	Среднее	Медиана	Диапазон проявлений показателей
Т-лимфоциты (CD3+)	74,2±6,5	74,4	55,4–86,9
Т-хелперы (CD3+CD4+)	46,6±6,8	47,6	31,7–51,4
Т-супрессоры (CD3+CD8+)	25,9±6,3	25,7	12,9–42,8
Т-лимфоциты и натуральные киллеры (NK) (CD3+CD16+56+)	6,3±4,4	4,8	0,7–19,4
В-лимфоциты (CD3-CD19+)	12,4±4,9	12,0	5,0–32,3
Натуральные киллеры (NK) (CD3-CD16+CD56+)	11,5±5,5	11,1	3,4+/-32,3
Имунорегуляторный индекс (CD4/CD8)	2,0±0,7	1,9	0,7–3,7

оказывать влияние на частоту приступов и длительность ремиссии.

Результаты

Основные результаты представлены в табл. 3 и 4. В табл. 3 содержатся данные по влиянию иммунологических показателей в комбинации с другими клиническими и нейробиологическими параметрами (пол, сторона фокуса и рукость) на частоту приступов различного типа, их тяжесть и длительность ремиссии.

При этом комбинация всех перечисленных признаков оказывала статистически значимый эффект на частоту приступов и их тяжесть, тогда как изолированный иммунологический показатель содержания клеток CD4 оказывал влияние на длительность ремиссии.

Табл. 4 представляет логическое продолжение табл. 3, и показывает значения средних для показателей частоты приступов, их тяжести и длительности ремиссии, имеющих между собой статистически значимые различия в зависимости от влияния тех

или иных комбинаций иммунологических и нейробиологических показателей.

Видно, что высокая частота простых парциальных сенсорных припадков (ППСП) является как бы результатом взаимодействия факторов пола и регуляторного индекса (CD4/CD8), и женский пол, взаимодействуя с низким индексом CD4/CD8, связан с максимальной частотой ППСП, тогда как в случаях нормальных значений регуляторного индекса CD4/CD8 частота ППСП была значительно ниже ($155,4 \pm 255,3$ vs. $22,8 \pm 56,8$; $p=0,006$). Сравнение мужчин и женщин с низкими значениями индекса CD4/CD8 показало, что максимальная частота ППСП наблюдалась в группе женщин, а минимальная в группе мужчин ($155,4 \pm 255,3$ vs. $4,2 \pm 11,3$; $p=0,039$). Для нормальных и высоких значений иммунорегуляторного индекса подобных различий выявлено не было.

Аналогично этому среди женщин наблюдались статистически значимые различия между больными с низким и высоким уровнем клеток CD8, и более

Таблица 3

Результаты дисперсионного анализа. Влияние взаимодействия различных факторов (иммунологических и нейробиологических) на частоту припадков, их тяжесть и длительность ремиссии

Факторы и их взаимодействие	Сенсорные парциальные припадки	Сложные парциальные припадки	Вторично-генерализованные припадки	Тяжесть припадков (NHS3)	Ремиссия (месяцы)
Пол* CD4/CD8	p=0,013 η ² =0,116	p=0,938 η ² =0,002	p=0,7 η ² =0,009	p=0,832 η ² =0,005	p=0,632 η ² =0,012
Пол*CD8	p=0,046 η ² =0,054	p=0,100 η ² =0,034	p=0,981 η ² =0,000	p=0,740 η ² =0,001	p=0,233 η ² =0,018
Вис.Лев.* CD4/CD8	p=0,023 η ² =0,097	p=0,288 η ² =0,032	p=0,505 η ² =0,018	p=0,318 η ² =0,029	p=0,918 η ² =0,002
Вис.Пр.*CD4/CD8	p=0,019 η ² =0,102	p=0,268 η ² =0,034	p=0,065 η ² =0,068	p=0,438 η ² =0,021	p=0,759 η ² =0,007
Лоб Лев* В-лимфоциты	p=0,150 η ² =0,027	p=0,040 η ² =0,052	p=0,817 η ² =0,001	p=0,689 η ² =0,002	p=0,573 η ² =0,004
Лоб Прав.* В-лимфоциты	p=0,685 η ² =0,002	p=0,503 η ² =0,06	p=0,531 η ² =0,005	p=0,749 η ² =0,001	p=0,689 η ² =0,002
Лоб Лев.* Т-лимфоциты	p=0,223 η ² =0,019	p=0,343 η ² =0,011	p=0,006 η ² =0,093	p=0,029 η ² =0,057	p=0,077 η ² =0,038
Лоб Прав.* Т-лимфоциты	p=0,800 η ² =0,001	p=0,788 η ² =0,001	p=0,873 η ² =0,000	p=0,023 η ² =0,063	p=0,432 η ² =0,008
CD4	p=0,259 η ² =0,016	p=0,739 η ² =0,001	p=0,892 η ² =0,000	p=0,07 η ² =0,038	p=0,006 η ² =0,089
Лоб Лев* NK	p=0,563 η ² =0,004	p=0,834 η ² =0,001	p=0,011 η ² =0,078	p=0,049 η ² =0,047	p=0,018 η ² =0,068
Лоб Прав.* NK	p=0,870 η ² =0,000	p=0,462 η ² =0,007	p=0,960 η ² =0,000	p=0,145 η ² =0,026	p=0,608 η ² =0,003
Рукость*CD4	p=0,000 η ² =0,333	p=0,639 η ² =0,003	p=0,396 η ² =0,009	p=0,057 η ² =0,044	p=0,925 η ² =0,000
Рукость*CD8	p=0,000 η ² =0,183	p=0,739 η ² =0,001	p=0,489 η ² =0,006	p=0,048 η ² =0,048	p=0,548 η ² =0,004
Рукость*CD4/CD8	p=0,000 η ² =0,341	p=0,384 η ² =0,025	p=0,219 η ² =0,039	p=0,017 η ² =0,098	p=0,939 η ² =0,002
Рукость*NK	p=0,000 η ² =0,200	p=0,821 η ² =0,001	p=0,619 η ² =0,003	p=0,762 η ² =0,001	p=0,277 η ² =0,015

Примечания: ЛВФ – левосторонний височный фокус; ПВФ – правосторонний височный фокус; ЛЛФ – левосторонний лобный фокус; ПЛФ – правосторонний лобный фокус; CD4 – Т-хелперы; CD8 – Т-супрессоры; CD4/CD8 – регуляторный индекс; НК – натуральные киллеры; Алекс – алекситимия; Р – рукость. Приведены значения уровня значимости “p” и сила влияния факторов “η²”.

Результаты дисперсионного анализа.
Средние значения частоты различных припадков, их тяжести и длительности ремиссии
под влиянием различных комбинаций нейробиологических и иммунологических факторов

Факторы и их взаимодействие	Сенсорные парциальные припадки	Сложные парциальные припадки	Вторично-генерализованные припадки	Тяжесть припадков (NHS3)	Ремиссия (месяцы)
Жен.*CD4/CD8 Низкие vs. Жен.*CD4/CD8 Нормальные	155,4+-255,3 (n=8) vs. 22,8+56,8 (n=29) p=0,006	-	-	-	-
Жен.*CD4/CD8 Низкие vs. Муж.*CD4/CD8 Низкие	155,4+-255,3 (n=8) vs. 4,2+11,3 (n=16) p=0,039	-	-	-	-
Жен.* CD8 Высокие vs. Жен.*CD8 Низкие	85,4 -178,0 (n=20) vs. 9,52+-5,5 (n=21);p=0,029	-	-	-	-
Вис.лев.* CD4/CD8 Низкие vs. Вис.прав.* CD4/CD8 Низкие	150+-275 (n=7) vs. 3,25+10,3 (n=12) p=0,038	-	-	-	-
Вис.лев.* CD4/CD8 низкие vs. Вис.лев.* CD4/CD8 нормальные	150+-275 (n=7) vs. 27,3+68,7 (n=26) p=0,021	-	-	-	-
Вис.прав.* CD4/CD8 низкие vs. Вис.прав.* CD4/CD8 нормальные	3,3+-10,3 (n=12) vs. 18,3+28,0 (n=15) p=0,045	-	-	-	-
Лоб лев.*В-лимф. низкие vs. Лоб лев.*В-лимф. высокие	-	4,1+-12,5 (n=16) vs. 26,9+-50,2 (n=16) p=0,044	-	-	-
Лоб лев.*Т-лимф. низкие vs. Лоб лев.*Т-лимф. высокие	-	-	13,6+-18,5 (n=17) vs. 23,7+-31,1 (n=15) n.s.	10,8+-7,7 (n=18) vs. 15,3+-7,4 (n=15) p=0,048	4,9+-12,5 (n=18) vs. 1,9+-6,2 (n=15) n.s.
Лоб прав.*Т-лимф. низкие vs. Лоб прав.*Т-лимф. высокие	-	-	-	11,3+-9,4 (n=14) vs. 16,4+-8,0 (n=17) p=0,058	2,1+-6,4 (n=14) vs. 1,5+-2,9 (n=17) n.s.
CD4 низкие vs. CD4 высокие	-	-	-	-	0,7+-2,1 (n=40) vs. 5,8+-11,1 (n=45) p=0,0054
Лоб лев.*NK низкие vs. Лоб лев.*NK высокие	-	-	22,9+-29,2 (n=19) vs. 11,6+-17,2 (n=14) n.s.	14,2+-8,2 (n=19) vs. 11,1+-7,1 (n=14) n.s.	1,5+-5,5 (n=19) vs. 6,3+-14,0 (n=14) p=0,09

**Результаты дисперсионного анализа.
Средние значения частоты различных припадков, их тяжести и длительности ремиссии
под влиянием различных комбинаций нейробиологических и иммунологических факторов**

Факторы и их взаимодействие	Сенсорные парциальные припадки	Сложные парциальные припадки	Вторично-генерализованные припадки	Тяжесть припадков (NHS3)	Ремиссия (месяцы)
Лоб лев.*NK низкие vs. Лоб прав.*NK низкие	-	-	22,9+-29,2 (n=19) vs. 16,1 +-22,7 (n=19) n.s.	14,2+-8,2 (n=19) vs. 14,8+-8,8 (n=18) n.s.	5,5+-9,5 (n=25) vs. 4,5+-9,5 (n=26) n.s.
Левор.*CD4 низкие vs. Правор.*CD4 низкие	351,3+-348 (n=3) vs. 20,8+-61,4 (n=33) p=0,0001	-	-	-	-
Левор.*CD4 низкие vs. Левор.*CD4 высокие	351,3+-348 (n=3) vs. 7,25+-11,4 (n=4) p=0,048	-	-	-	-
Левор.*CD8 низкие vs. Правор.*CD8 низкие	-	-	-	24,7+-11,6 (n=3) vs. 13,0+-9,4 (n=39) p=0,023	-
Левор.*CD4/CD8 низкие vs. Правор.*CD4/CD8 низкие	350+-350 (n=3) vs. 2,4+-9,0 (n=16) p=0,0003	-	-	-	-
Левор.*CD4/CD8 высокие vs. Правор.*CD4/CD8 высокие	-	-	-	38,0+-0 (n=1) vs. 12,50+-11,4 (n=12) p=0,005	-
Левор.*NK низкие vs. Правор.*NK низкие	262,5+-335 (n=4) vs. 8,0+-20,4 (n=37) p=0,00001	-	-	-	-
Правор.*NK низкие vs. Правор.*NK высокие	8,0+-20,4 (n=37) vs. 23,1,0+-61,3 (n=36) p=0,08	-	-	-	-

Примечания: ЛВФ – левосторонний височный фокус; ПВФ – правосторонний височный фокус; ЛЛФ – левосторонний лобный фокус; ПЛФ – правосторонний лобный фокус; CD4 – Т-хелперы; CD8 – Т-супрессоры; CD4/CD8 – регуляторный индекс; НК – натуральные киллеры; Алекс – алекситимия; ОАлекс – отсутствие алекситимии; ЛР – леворукость; ПР – праворукость; ЖП – женский пол; МП – мужской пол.

высокая частота ППСП выявлялась в подгруппе с высоким содержанием CD8. Среди мужчин подобных различий не выявлялось.

Максимальная частота ППСП была установлена в результате взаимодействия индекса CD4/CD8 с левым височным фокусом, тогда как при взаимодействии индекса с правым височным фокусом наблюдалась минимальная частота ППСП (150 ± 275 vs. $3,25 \pm 10,3$; $p=0,038$). В соответствие с этими данными были полу-

чены статистически значимые различия между низкими и нормальными значениями индекса CD4/CD8 для левостороннего и правостороннего фокуса. При этом при левостороннем фокусе максимальная частота ППСП наблюдалась при низких значениях индекса по сравнению с нормальными (150 ± 275 vs. $27,3 \pm 68,7$; $p=0,021$). Напротив, для правостороннего фокуса более высокая частота ППСП выявлялась для нормальных значений индекса CD4/CD8 ($3,3 \pm 10,3$ vs. $18,3 \pm 28,0$; $p=0,045$).

Таким образом, между левым и правым фокусом существуют реципрокные отношения в смысле их влияния на частоту ППСП при взаимодействии с низкими и высокими значениями индекса CD4/CD8.

Следует отметить, что значимого влияния на частоту сложных парциальных припадков (СПП) и вторично-генерализованных припадков (ВГП) под влиянием взаимодействия индекса CD4/C8 и височного фокуса установлено не было.

С другой стороны, частота СПП зависела от взаимодействия левого лобного фокуса и уровня В-лимфоцитов, и более высокая частота СПП наблюдалась при более высоком уровне В-лимфоцитов ($4,1 \pm 12,5$ vs. $26,9 \pm 50,2$; $p=0,044$). Взаимодействие левого фронтального фокуса с уровнем Т-лимфоцитов было связано с тяжестью припадков, и более тяжелые приступы наблюдались при более высоких значениях уровня Т-лимфоцитов в сравнении с низким уровнем Т-лимфоцитов ($15,3 \pm 7,4$ vs. $10,8 \pm 7,7$; $p=0,048$).

Для правого фронтального фокуса подобной закономерности выявлено не было, и наблюдалась лишь тенденция к развитию более тяжелых припадков при высоком уровне Т-лимфоцитов ($16,4 \pm 8,0$ vs. $11,3 \pm 9,4$; $p=0,058$).

Следует подчеркнуть, что взаимодействие фактора руконости с индексом CD4/CD8 было связано с частотой ППСП и тяжестью припадков. При этом максимальная частота ППСП выявлялась у больных с доминирующей левой рукой и низким индексом CD4/CD8 по сравнению с больными-правшами и низкими значениями этого индекса.

С другой стороны, максимальная тяжесть припадков наблюдалась у больных-левшей с высоким индексом CD4/CD8, тогда как у больных-правшей с высокими значениями индекса тяжесть приступов была менее выраженной ($38,0 \pm 0$ vs. $12,50 \pm 11,4$; $p=0,005$).

Длительность ремиссии зависела от изолированного одного фактора – уровня клеток CD4. При этом высокому уровню CD4 соответствовала более продолжительная ремиссия по сравнению с низким уровнем этих клеток ($5,8 \pm 11,1$ vs. $0,7 \pm 2,1$; $p=0,005$).

Наряду с этим имелась тенденция к зависимости длительности ремиссии от взаимодействия левого фокуса с уровнем НК (натуральных киллеров), и более длительные ремиссии наблюдались при более высоком уровне НК ($6,3 \pm 14,0$ vs. $1,5 \pm 5,5$; $p=0,09$).

Таким образом, руконость представляет важный фактор в смысле взаимодействия с несколькими показателями иммунитета и влияния на частоту ППСП и тяжесть приступов. Так, максимальная частота ППСП выявлялась у больных-левшей по сравнению с правшами с низким уровнем клеток CD4. Помимо этого максимальная частота ППСП наблюдалась левшей с низким содержанием клеток CD4 по сравнению с левшами с высоким уровнем этих клеток.

С другой стороны, было также выявлено взаимодействие фактора руконости с уровнем натуральных

киллеров в плане влияния на частоту ППСП, и максимальная частота этих припадков наблюдалась у левшей с низким содержанием НК, тогда как у больных-правшей с низким содержанием НК отмечалась гораздо меньшая частота этих припадков ($262,5 \pm 335$ vs. $8,0 \pm 20,4$; $p=0,00001$).

Наряду с этим отмечалась тенденция к более высокой частоте ППСП у больных-правшей с более высоким содержанием НК ($23,1,0 \pm 61,3$ vs. $8,0 \pm 20,4$; $p=0,08$).

Обсуждение результатов

Настоящее исследование является практически одним из первых, в котором была предпринята попытка изучения клеточного иммунитета у больных с парциальными формами эпилепсии в плане соотношения с приступами различного типа, их тяжестью и длительности ремиссии.

Исследование не лишено недостатков по нескольким причинам. Так, только три типа припадков (простые парциальные, сложные парциальные и вторично-генерализованные приступы) изучалось в настоящей работе, тогда как приступы другого типа не анализировались в настоящем исследовании. В этой связи следует подчеркнуть, что в настоящем исследовании основная задача сводилась к изучению соотношения иммунологических показателей именно с парциальными формами эпилепсии и выделенные типы припадков наиболее характерны именно для парциальных форм.

Более того, отчетливая локализация и латерализация фокуса активности при парциальных формах дает возможность соотнести определенные нейробиологические и иммунологические параметры с конкретной мозговой локализацией фокуса эпилептической активности, что, в конечном счете, позволяет глубже понять патогенез эпилепсии.

Основные результаты работы показали, что между показателями иммунитета, нейробиологическими параметрами и клиническими характеристиками существуют сложные множественные связи. В данном контексте наибольшее воздействие со стороны взаимодействия иммунной системы с нейробиологическими показателями испытывают простые парциальные и сложные парциальные приступы.

Так, частота ППСП зависит от взаимодействия индекса CD4/CD8, уровня клеток CD8, пола, левостороннего фокуса при височной эпилепсии и левшества. Принципиально, что все указанные нейробиологические параметры способствовали повышению частоты ППСП при условии низких значений отношения CD4/CD8, тогда как при нормальных значениях регуляторного индекса регистрировалась низкая частота ППСП.

Интересно, что высокие значения индекса CD4/CD8 ($>2,5$), как правило, не имели связей с частотой ППСП независимо от локализации, латерализации фокуса, руконости и пола.

Таким образом, так называемые нормальные (средние) значения индекса CD4/CD8 в пределах 1,5–2,5 являются индикатором снижения частоты ППСП, тогда как низкие значения индекса (<1,5), напротив, являются свидетельством сохранения высокой частоты приступов.

Немаловажно, что длительность ремиссии (контроль над всеми приступами) зависит от уровня клеток CD4, которые считаются хелперами среди Т-лимфоцитов и поддерживают уровень активного иммунитета. Очевидно, что это соответствует высокому уровню индекса CD4/CD8 и свидетельствует о противосудорожных свойствах этого отношения в плане редукции частоты ППСП.

Сложные парциальные припадки (СПП), напротив, зависели от взаимодействия левого фронтального фокуса и уровня В-лимфоцитов. При этом низкий уровень В-лимфоцитов связан с низкой частотой СПП и, соответственно, имеет благоприятное прогностическое значение, тогда как высокий уровень В-лимфоцитов связан с высокой частотой СПП и имеет неблагоприятное прогностическое значение у больных с левосторонним фокусом в лобных отделах.

Считается, что В-лимфоциты продуцируют антитела, и в данном контексте их образование можно рассматривать как следующий этап иммунного процесса после распознавания антигенов Т-лимфоцитами [15, 16].

Исходя из этого, можно предположить, что высокий уровень В-лимфоцитов у больных с левосторонним фронтальным фокусом является индикатором перенапряжения клеточного иммунитета, что приводит к проконвульсивному эффекту и росту частоты СПП.

Следует отметить, что для правостороннего лобного фокуса таких закономерностей установлено не было. Очевидно, что существует связь исключительно между левосторонним фокусом и образованием В-лимфоцитов.

Исходя из полученных данных, можно прийти к заключению, что изолированные показатели клеточного иммунитета за исключением количества клеток CD4, как правило, не имеют односторонних связей с различными приступами, и данные по уровню CD4/CD8 и CD8 подтверждают это предположение.

Немаловажный вопрос проведенного исследования касается причинно-следственных отношений между частотой припадков и иммунитетом.

Полученные результаты трудно интерпретировать однозначно, поскольку низкий уровень регуляторного индекса CD4/CD8 у больных с левосторонним височным фокусом был связан с высокой частотой ППСП, тогда как высокое содержание В-лимфоцитов – с высокой частотой СПП при лево-

стороннем лобном фокусе. Здесь следует иметь в виду, что повышение уровня В-лимфоцитов правомерно рассматривать как следующий этап после распознавания антигенов Т-лимфоцитами, и повышение концентрации В-лимфоцитов сопряжено с образованием антител, то есть приводит к запуску гуморального иммунитета и фактически свидетельствует о дальнейшем развитии иммунных механизмов. Возникает вопрос, как следует интерпретировать полученные данные?

С нашей точки зрения может быть сделано предположение, что эпилептические приступы приводят к деструкции нейронов в определенных отделах головного мозга, что, в свою очередь, вызывает появление аутоантигенов, которые запускают синтез клеток CD4, что, в конечном счете, приводит к активации В-лимфоцитов и, соответственно, к образованию аутоантител [14–16].

Очевидно, что для редукции ППСП требуется оптимальный уровень клеток CD4, тогда как гиперпродукция этих клеток способствует повышенному образованию В-лимфоцитов, которые могут взаимодействовать с левым фронтальным фокусом, что приводит к повышению частоты СПП.

Интересно, что ни один из иммунных показателей не взаимодействовал с частотой ВГТКП, что требует надлежащего объяснения.

Особого внимания также заслуживает вопрос о роли НК в поддержании ремиссии у больных эпилепсией. В настоящем исследовании было установлено, что существует только тенденция к более длительной ремиссии у больных с левым лобным фокусом и высоким уровнем НК ($p=0,08$). Тем не менее, эти данные должны приниматься во внимание, поскольку НК представляют клетки, отвечающие за врожденные неспецифические механизмы иммунитета [15, 16]. Совершенно очевидно, что лобная эпилепсия с левосторонним фокусом и низким содержанием НК представляет неблагоприятную форму в смысле длительности ремиссии, тогда как высокое содержание НК свидетельствует о тенденции к сохранности неспецифического иммунитета.

С другой стороны, высокий уровень клеток CD4 значимо коррелировал с длительностью ремиссии независимо от локализации и латерализации фокуса ($p=0,006$). Это, вероятно, подтверждает более совершенную роль специфического иммунитета в развитии иммунных механизмов и поддержании ремиссии в отличие от неспецифической роли НК.

Таким образом, в настоящем исследовании были продемонстрированы сложные множественные связи между неврологическими, иммунными и клиническими показателями у больных с парциальными формами эпилепсии. Очевидно, что это расширяет наши представления о патогенезе эпилепсии и позволяет наметить новые подходы в оценке прогноза и терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Липатова Л.В. Нейроиммунологические механизмы эпилепсии (обзор отечественной и зарубежной литературы) // Нейроиммунология. 2004. Т. 1, № 3–4. С. 8–11.
2. Aarli J.A. Epilepsy and the immune system // Arch. Neurol. 2000. Vol. 57. P. 1689–1692.
3. Amadori A., Zamarchi R., De Silvestro G., Forza G., Cavatton G., Danieli G. A., Clementi M., Chieco-Bianchi L. Genetic control of the CD4/CD8 T-cell ratio in humans // Nature Med. 1995. Vol. 1. P. 1279–1283.
4. Annett M. A classification of hand preference by association analysis // Br. J. Psychology. 1970. Vol. 61. P. 303–321.
5. Birnbaum G. Introduction to immunology / J. Antel, G. Birnbaum, H.P. Hartung (Eds.). Blackwell Science Ltd, London, 2005, 1–12. ISBN: 9780198510680
6. Daruna J.H. Introduction to psychoneuroimmunology. Elsevier Academic Press, 2004. 280 p. ISBN 10: 0122034562
7. Feinstein A.R. Principles of medical statistics. Boca Raton, Chapman & Hall/CRC, 2002. 701 p. ISBN-10: 1584882166
8. Geschwind N., Behan P. EFT-Handedness: Association with Immune Disease, Migraine, and Developmental Learning disorder // Proceedings of the National Academy of Sciences. 1982. Vol. 79.
9. Geschwind N., Galaburda A.M. Cerebral lateralization: Biological mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and a program for research // Arch. Neurol. 1985. Vol. 42. P. 428–459.
10. Kalinin V.V., Zemlyanaya A.A., Zheleznova E.V., Sokolova L.V. Neurobiological and clinical predictors of remission and antiepileptic treatment efficacy in partial epilepsies // J. Epileptology. 2013. Vol. 21. P. 23–33.
11. Levite M. Autoimmune epilepsy // Nat Immunol. 2002. Vol. 3. P. 500–500.
12. Levite M., Rhart I. Immunotherapy for epilepsy // Expert. Rev. Neurother. 2002. Vol. 2. P. 809–814.
13. Mathews D.E., Farewell V.T. Using and Understanding Medical Statistics, Basel, Karger, 2007. 322 p. ISBN 3-8055-8189-0
14. O'Donoghue M.F., Duncan J.S., Sander J.W. The National Hospital Seizure Severity Scale: a further development of the Chalfont Seizure Severity Scale // Epilepsia. 1996. Vol. 37. P. 563–571.
15. Palace J., Lang B. Epilepsy: An autoimmune disease? // J. Neuro Neurosurg Psych. 2000. Vol. 69. P. 711–714.
16. Vedhara K., Wang C.Y. Assessment of the immune system in human psychoneuroimmunology / K. Vedhara, M. Irwin (Eds.). Human psychoneuroimmunology. Oxford University Press, 2005. 356 pp. ISBN: 0-19-856884-3

НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОТНОШЕНИЯ ПРИ ПАРЦИАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КЛИНИЧЕСКИХ, НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУННЫХ ФАКТОРОВ. РОЛЬ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА

В.В. Калинин, К.Ю. Субботин, Н.Г. Ермакова

Цель настоящего исследования сводилась к изучению возможных множественных связей между клиническими, нейробиологическими и иммунными показателями, отражающими клеточный иммунитет при парциальной эпилепсии. Исследование было выполнено на материале 92 больных (38 муж., 54 жен.) с парциальными формами эпилепсии, диагноз симптоматической формы эпилепсии был выставлен в 40 случаях, криптогенной – в 52 случаях; височная эпилепсия была диагностирована у 36 больных, лобная – у 16 больных и лобно-височная – у 40 больных. Сторона фокуса определялась исключительно по данным ЭЭГ, тогда как данные по семиотике припадков при этом в расчет не принимались. При этом левосторонний фокус был выявлен у 32 больных, правосторонний – у 30 и билатеральный – у 30 больных. Оценивались данные о частоте припадков, длительность ремиссии; наряду с этим оценивалась тяжесть припадков по шкале National Hospital Seizure Severity Scale (NHS3) [9] и определялась рукость больного по шкале

Annett [10]. На цитофлуориметре FC 500 (Beckman Coulter) определялось количество Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD3+CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (CD3+CD16+CD56+), В-лимфоцитов (CD3+CD19+), натуральных киллеров (CD3- CD16+CD56+) и величина иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8). Основные результаты работы показали, что между показателями иммунитета, нейробиологическими параметрами и клиническими характеристиками существуют сложные множественные связи. В данном контексте наибольшее воздействие со стороны взаимодействия иммунной системы с нейробиологическими показателями испытывают простые парциальные и сложные парциальные приступы.

Ключевые слова: парциальные формы эпилепсии, фокус эпилептиформной активности, рукость, популяции и субпопуляции Т- и В-лимфоцитов.

NEUROIMMUNOLOGICAL RELATIONS IN PARTIAL EPILEPSY. INTERACTION BETWEEN CLINICAL, NEUROBIOLOGICAL AND IMMUNE FACTORS. ROLE OF CELLULAR IMMUNITY

V.V. Kalinin, K.Yu. Subbotin, N.G. Ermakova

The authors have studied possible multiple links between clinical, neurobiological and immune parameters, specifically, cellular immunity factors, in partial epilepsy. Material: 92 patients (38 male and 54 female) with partial epilepsy including 40 cases of symptomatic epilepsy and 52 cases of cryptogenic epilepsy; temporal epilepsy diagnosed in 36 patients, frontal epilepsy in 16 patients and frontotemporal epilepsy in 40 patients. Location of the focus was determined by means of EEG and semiotics of seizures was not taken into account. 32 patients had epileptic focus in the left hemisphere, 30 in the right hemisphere and 30 had bilateral foci. The authors analysed frequency of seizures, duration of remission, and also assessed severity of seizures (with the National Hospital Seizure Severity Scale - NHS3) and

patients' handedness (with Annett Scale). They used cytofluorometer FC 500 (Beckman Coulter) to measure the frequency of T cells (CD3+), T helper cells (CD3+CD4+), cytotoxic T cells (CD3+CD8+), T-lymphocytes and natural killer cells (CD3+CD16+CD56+), B-lymphocytes (CD3+CD19+), natural killer cells (CD3- CD16+CD56+) and the immune regulation index (CD4/CD8). The results suggest complex multiple links between immune and neurobiological parameters and clinical characteristics. Within this context, simple and complex partial seizures seem to be under the strongest effect of interacting immune and neurobiological parameters.

Key words: partial epilepsy, seizure focus, handedness, populations and subpopulations of T and B-lymphocytes.

Калинин Владимир Вениаминович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России.

Субботин Кирилл Юрьевич – младший научный сотрудник отдела экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: onejrokatatonik1981@gmail.com

Ермакова Наталья Григорьевна – кандидат медицинских наук, врач лабораторной диагностики Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России.