

## ИММУННЫЙ СТАТУС ПРИ ОНКОГЕННОЙ ЭПИЛЕПСИИ

*Марианна Витальевна Мухачева*

*Кировская государственная медицинская академия, кафедра неврологии, нейрохирургии,  
г. Киров, ул. Воровского, 42, e-mail: marvit75@yandex.ru*

Реферат. Рассмотрен малоизученный аспект иммунопатологии у больных с опухолью головного мозга, ассоциированной с эпилептическими припадками. Установлено, что наличие эпилептического синдрома вызывало у больных изменения иммунитета, во многом промежуточные между параметрами иммунограммы в группах сравнения — у больных с опухолью головного мозга без припадков и с идиопатической эпилепсией.

Ключевые слова: эпилептические припадки и опухоли головного мозга, эпилепсия, иммунитет больных.

### ОНКОГЕН ЭПИЛЕПСИЯ ВАКЫТЫНДА ИММУН СТАТУСЫ

Марианна Витальевна Мухачева

Киров дәүләт медицина академиясе, неврология,  
нейрохирургия кафедрасы, Киров ш.һәре, Воровский  
урамы, 42, e-mail: marvit75@yandex.ru

Баш мил•ренд• шеш күз•телг•н авыруларда иммунопатологияне• эпилетик өян•кл•р бел•н ассоциациял•нг•н аспекты өйр•нел•. Эпилетик синдром булу авыруларны• иммунитетларында үзг•решл•р (күбесенч• чагыштырып өйр•нел• торган төркемн•р — баш миенд• шеш булган, •мма өян•к тотмый торган авырулар һ•м идиопатик эпилепсияле авыруларны• иммунограмма параметрлары арасындагы) китереп чыгара.

Төп төшенч•л•р: эпилепсия өян•кл•ре һ•м баш миенд•ге шешл•р, эпилепсия, авыруларны• иммунитеты.

### IMMUNE STATUS IN ONCOGENIC EPILEPSY

Marianna Vitaljevna Mukhacheva

Kirovsky state medical academy, chair of neurology and  
neurosurgery, city of Kirov, Vorovsky street, 42, e-mail:  
marvit75@yandex.ru

There was considered poorly studied aspect of immunopathology in patients with cerebral tumor, associated with epileptic seizures. It was established that presence of epileptic syndrome caused in patients changes of immunity. Mainly they were intermediate between parameters of immunogram in the comparison groups — in patients with cerebral tumors without seizures and with idiopathic epilepsy.

Key words: epileptic seizures and cerebral tumors, epilepsy, immunity of patients.

Ранее было установлено наличие характерных иммунных сдвигов у больных эпилепсией [1, 2], как и при первичных опухолях головного мозга [6]. В то же время в литературе отсутствуют сведения о состоянии иммунитета у пациентов с опухолью головного мозга (ОГМ), сопровождающейся эпилептическими припадками. По данным литературы [4, 5, 7, 8], хронические эпилептические проявления у нейроонкологических больных, как ранние симптомы новообразования, возникали чаще при относительно доброкачественных глиомах, а также оболочечных опухолях. В таких случаях эпилептические припадки нередко составляли моносимптом и при отсутствии нейровизуализации головного мозга могли длительное время трактоваться как эпилепсия. Отсутствие общемозговых симптомов и выпадения церебральных функций нередко вызывало отказ больных от вмешательства даже при своевременном выявлении природы заболевания. Указанные клинические особенности «опухоловой» эпилепсии, благоприятной гистологии опухоли вызвали интерес к изучению состояния противоопухолевого иммунитета в таких случаях [12, 14, 15].

Были обследованы 20 больных с первичной ОГМ и эпилептическим синдромом (основная группа). Группами сравнения были 30 пациентов с ОГМ (менингиомы, глиомы) без эпилептических припадков в клинике заболевания, а также 25 человек с идиопатической эпилепсией. Методом идентификации внутричерепной опухоли была нейровизуализация, включавшая КТ и МРТ исследования головного мозга. У больных идиопатической эпилепсией нейровизуализация исключала объёмные образования и подтверждала диагноз. Во всех 3 группах проводилось иммунологическое исследование. Для этого брали периферическую венозную кровь. Все пациенты были обследованы

до проведения хирургического, лучевого и химиотерапевтического лечения. Для определения количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций (Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов) использовали моноклональные антитела (НПУ «Медбиоспектр», г. Москва). Клетки тестировали методом непрямой иммунофлюоресценции с выявлением на их поверхности следующих антигенов: CD<sub>3</sub> (ИКО 90), CD<sub>4</sub> (ИКО 86), CD<sub>8</sub> (ИКО 31) по методу J. Klans (1990). Для определения количества В-лимфоцитов в периферической крови больных применяли МКА (моноклональные антитела) к антигену CD<sub>20</sub> (ИКО 12). Количественное определение иммуноглобулинов производили методом радиальной иммунодиффузии в геле.

«ProCon IL-1b» (код K050) IL-2 - «ProCon IL-2» (код K100), IL-4 - «ProCon IL-4» (код K080), IL-6 - «ProCon IL-6» (код K090), IFN-γ - «ProCon IF-gamma» (код K120), IFN-α - «ProCon IF-alfa» (код K140), TNF-α - «ProCon TNF-α» (код K050).

Иммунограммы больных ОГМ и эпилепсией сравнивались с аналогичными показателями 50 здоровых лиц (группа контроля) — жителей Кировской области (средний возраст — 39,7±8,5 года), которые не подвергались прививкам, не имели вредных условий труда и острых респираторных заболеваний за последние полгода.

Полученный материал обрабатывали с помощью стандартных методов вариационной статистики. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программ Microsoft Excel 2003, Primer of biostatistics 4.03.

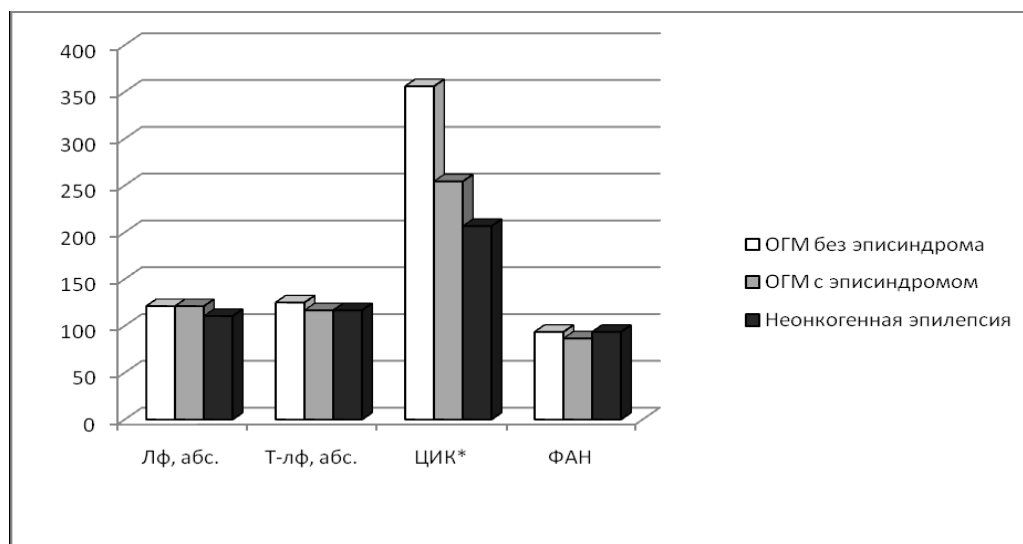


Рис. 1. Некоторые общие показатели иммунитета пациентов с учетом наличия и генеза эпилепсии (данные представлены в % от уровня практически здоровых людей, кроме количества ЦИК, в котором контрольное значение увеличено в 100 раз).

Микрометод оценки циркулирующих иммунных комплексов основан на селективной преципитации комплексов антиген-антитело в полиэтиленгликоле с последующим фотометрическим определением преципитата. Оценка фагоцитарной активности нейтрофилов осуществляли по методике С. Г. Потаповой и соавт. Концентрацию цитокинов в крови представителей обеих групп устанавливали иммуноферментным методом с помощью наборов реагентов, выпускаемых ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург), согласно прилагаемым инструкциям. Для количественного определения IL-1α человека в сыворотке крови применялся набор реагентов

Уточнение особенностей иммунных нарушений в основной группе пациентов (ОГМ с эпилептическими припадками) и группах сравнения (ОГМ без припадков и больные эпилепсией) основывалось на изучении показателей расширенной иммунограммы, функционального состояния фагоцитарной системы и цитокинового профиля (рис. 1—4). Так, у представителей рассматриваемых групп большинство наиболее общих параметров (общее количество лейкоцитов и лимфоцитов, а также фагоцитарная активность нейтрофилов) незначительно различались между группами, а также практически не отличались от таковых у

здоровых ( $p > 0,05$ ). Исключением являлся уровень циркулирующих иммунных комплексов в крови (рис. 1). Максимальное отклонение от уровня практически здоровых лиц (в 3,56 раза) наблюдалось у больных с церебральными новообразованиями без эпилептической симптоматики. В меньшей степени превышение (от нормы) содержания ЦИК отмечалось у пациентов с ОГМ и эпилептическими припадками и ещё менее при идиопатической эпилепсии ( $p < 0,01$ ).

лимфоцитов  $CD25^+$ . Таким образом, в Т-клеточном звене иммунитета у больных обследованных групп было выявлено количественное изменение параметров.

Содержание молекул  $CD95$ , отражающих уровень апоптоза, между группами незначительно различалось, превышая таковые у здоровых лиц.

Число В-лимфоцитов ( $CD20$ ) практически в равной мере было снижено у представителей всех групп (рис. 2), в то же время содержание в крови у

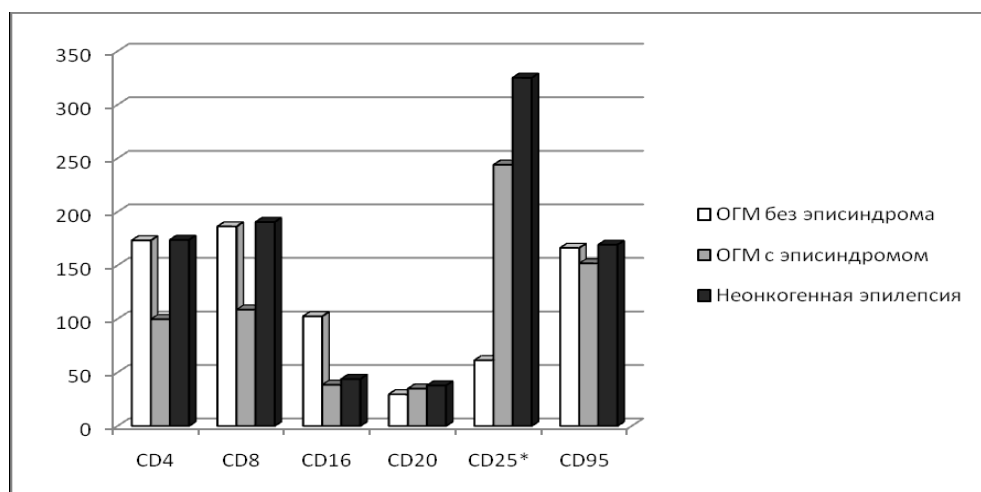


Рис. 2. Доля отдельных клонов иммунных клеток у пациентов при иммунотерапии (в % от уровня здоровых людей, кроме количества  $CD25$ , в котором контрольное значение уменьшено в 100 раз).

Значительно более разнообразными были межгрупповые изменения отдельных клеточных клонов иммуноцитов (рис. 2), определяемых моноклональными антителами. В частности, по большинству показателей — клетки с хелперной ( $CD4^+$ ), цитотоксической ( $CD8^+$ ) активностью и активированные иммуноциты ( $CD25^+$ ) — повышенное содержание имели пациенты с идиопатической эпилепсией. В то же время в группах больных с ОГМ анализ Т-клонов лимфоцитов выявил явные различия в зависимости от наличия в клинической картине эпилептических припадков. Установлено, что развитие ОГМ с эпилептическим синдромом коррелирует в иммунограмме со снижением содержания субпопуляции Т-лимфоцитов —  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ , а также  $CD16^+$ , что контрастирует с умеренным повышением тех же показателей при ОГМ без припадков. Как и у больных идиопатической эпилепсией, при ассоциации ОГМ с эпилептическими припадками у пациентов значительно возрастало содержание активированных

больных иммуноглобулинов Ig M и Ig G (рис. 3) было близко к контролю. Отмечено снижение (до 64% от нормы) уровня Ig A в группе больных ОГМ без припадков.

Особый интерес при анализе состояния иммунной системы в сравниваемых 3 группах пациентов представляло изучение цитокинового профиля (рис. 4). Наиболее отчетливые сдвиги прослеживались по содержанию фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), сниженного у больных идиопатической эпилепсией. У больных с ОГМ при отсутствии эпилептического синдрома уровень ФНО- $\alpha$  достигал пика и в 4,2 раза превышал контроль, тогда как при ассоциации опухоли с эпилептическим синдромом уровень ФНО- $\alpha$  располагался промежуточно между 2 крайними группами — больными с ОГМ без припадков и с идиопатической эпилепсией.

Уровень интерферонов был повышен при идиопатической эпилепсии (особенно ИФН- $\alpha$ ), тогда как у больных с ОГМ и эпилептическими припадками содержание его было близко к норме.

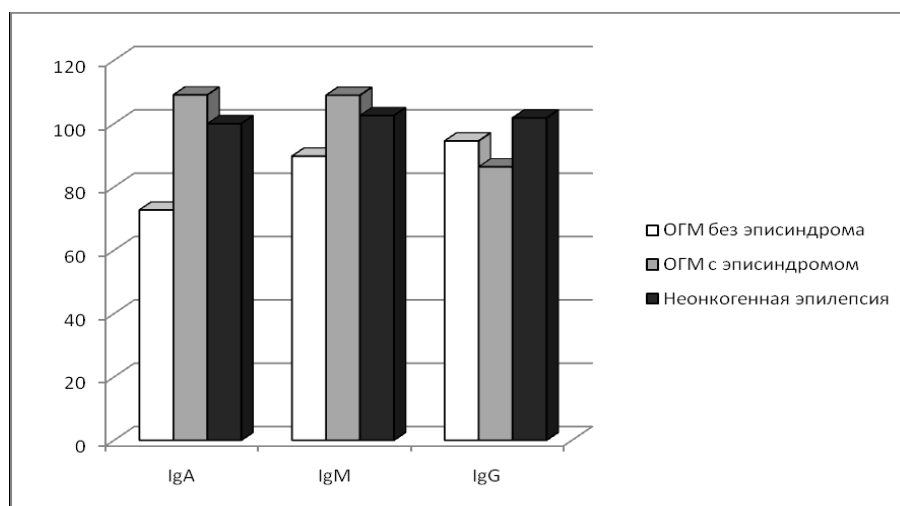


Рис. 3. Динамика относительного содержания иммуноглобулинов, сыворотки крови пациентов с опухолями головного мозга и неонкогенной эпилепсией (в % к уровню практически здоровых людей).

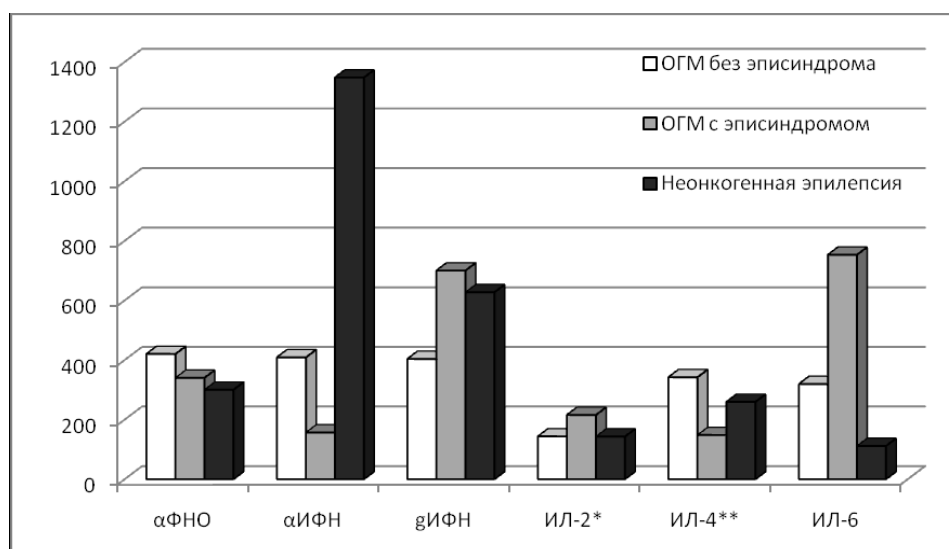


Рис. 4. Цитокиновый профиль сыворотки крови больных с церебральными неоплазиями и эпилепсией (данные приведены в % к уровню практически здоровых людей, кроме количества интерлейкина-2 в контрольной группе, увеличенных в 100 и 10 раз соответственно).

В то же время уровень ИФН-γ доминировал у больных эпилепсией и ОГМ с эпилептическим синдромом относительно таковых у больных с новообразованиями без припадков. У пациентов ОГМ, ассоциированной с эпилептическим синдромом, наблюдалось повышение содержания ИЛ-2 и ИЛ-6. При ОГМ без эпилептических припадков значение ИЛ-2 приближалось к контрольным значениям.

Таким образом, в группе пациентов с «опухоловой эпилепсией» отмечались дифференцированные сдвиги в иммунограмме.

Так, в отличие от больных ОГМ без припадков и пациентов идиопатической эпилепсией, можно отметить средний уровень повышения ЦИК и активированных лимфоцитов CD25<sup>+</sup> при снижении содержания клеток с маркерами CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup>, а также некоторое превышение уровня IgA, IgM и понижение IgG, альтернативное содержанию сходных показателей в группах сравнения. В регуляторном звене иммунитета было увеличено содержание ИФН-γ, ИЛ-2 и, особенно, ИЛ-6 при одновременном понижении уровня ИФН-α и ИЛ-4.

Развитие иммунных нарушений у больных с ОГМ связывают с ослаблением иммунного надзора над растущей опухолью, повреждением гематоэнцефалического барьера, а также нарушением его проницаемости за счёт нейроэндокринных нарушений при церебральной патологии. Эпилептические припадки также являются значимым фактором открытия гематоэнцефалического барьера, используемого как в эксперименте, так и спонтанно происходящего у больных. На нарастающий патоморфоз мозгового вещества экспрессируются противомозговые аутоантитела.

Исследование иммунограммы в альтернативных группах больных с мозговой опухолью без припадков и идиопатической эпилепсией показывает чёткие различия. При ОГМ характерно значительное повышение уровня ЦИК, числа натуральных киллеров и активированных лимфоцитов CD25<sup>+</sup>. В гуморальном звене понижено содержание IgA и IgM. В цитокиновом статусе характерно повышение уровня ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 и ИЛ-6 и при этом снижено содержание ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ . Для больных эпилепсией в сравнении с пациентами ОГМ типичны меньшая степень прироста уровня ЦИК и снижение числа CD16<sup>+</sup>. Отмечены повышение содержания активированных лимфоцитов, близкая к норме концентрация иммуноглобулинов и значительное повышение ИФН- $\beta$  и ИФН- $\gamma$  в регуляторном звене иммунитета.

Включение в клиническую картину ОГМ эпилептических припадков представляется промежуточным состоянием между эпилепсией и ОГМ без припадков. Однако в иммунологическом статусе у больных «опухолью эпилепсией» смещение показателей имеет асимметричный характер. В частности, понижено содержание хелперов, цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров, а также молекул CD95 по отношению к показателям обеих сравниваемых групп. Промежуточное положение между группами сравнения занимают параметры ЦИК, CD20<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, ФНО- $\alpha$ . Снижен уровень цитокинов ИФН- $\alpha$  и ИЛ-4 и повышена экспрессия ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2 и ИЛ-6 по отношению к таковым в группах эпилепсии и ОГМ без припадков.

Больных с ОГМ и эпилептическим синдромом сближает с пациентами эпилепсией параметры

следующих показателей иммунограммы: CD16<sup>+</sup>, IgA, IgM, ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ . В группе ОГМ без припадков и пациентов с «опухолью эпилепсией» наблюдался умеренно повышенный уровень ИФН- $\alpha$ .

Можно констатировать существование дисбаланса иммунных маркёров в 3 сравниваемых группах больных — с ОГМ, протекающей без эпилептических припадков и с эпилептическим синдромом, а также у пациентов идиопатической эпилепсией. При дискриминантном расхождении картины иммунограммы в наблюдениях мозговых опухолей и идиопатической эпилепсии ассоциация указанной патологии у больных «опухолью эпилепсией» смещает промежуточные параметры иммунограммы у разных больных этой группы либо в сторону эпилепсии, либо ОГМ без припадков. Особенности сдвигов иммунитета у больных с ОГМ и при эпилепсии предполагают отличительное влияние патофизиологических процессов (с преобладанием симптомов возбуждения и/или торможения) на нейроиммунные взаимоотношения. В обоих случаях при формировании вторичного иммунодефицита происходит дополнительное усугубление состояния пациентов с переходом к хроническому течению и прогрессированию патологического процесса.

Установление промежуточных патологических вариантов иммунограмм у больных ОГМ с эпилептическими припадками свидетельствует о вкладе каждого вида патологии — неопластической и эпилептической — в изменение иммунной защиты организма.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бережная, Н.М. Интерлейкин-2 и злокачественные новообразования. / Н.М. Бережная, Б.А. Городецкий. — Киев, 1992. — 185 с.
2. Бейн, Б.Н. Иммунные нарушения у больных эпилепсией / Б.Н. Бейн, В.И. Шардаков, М.В. Селюкова, Е.В. Горячева // Межрегиональный сборник научных работ. — Челябинск, 2006. — Т. 3. — С. 60—63.
3. Горячева, Е.В. Нейроиммунные взаимоотношения при эпилепсии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Пермь, 2001. — 20 с.
4. Карлов, В.А. Эпилепсия. — М.: Медицина, 1990.
5. Крыжановский, Г.Н. Нейроиммунопатология / Г.Н. Крыжановский, С.В. Магаева, С.В. Макаров. — М., 1997. — 284 с.

6. Мухачева, М.В. Клинико-неврологический статус у больных опухолями головного мозга / М.В. Мухачева, Б.Н. Бейн // *Клин. неврол.* — 2008. — №4. — С. 3—6.
7. Немировский, А.М. Фенотипический профиль лимфоцитов у больных с опухолями головного мозга / А.М. Немировский, В.Н. Цибулькина, В.И. Данилов и др. // *Нейроиммунология.* — 2004. — Т. 2 (2). — С. 76—77.
8. Романовский, А.Ю. Модифицированная аутоликворохимиотерапия с иммуномодуляцией циклофероном в комплексном лечении перичных глиальных опухолей головного мозга: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2007. — 23 с.
9. Романовский, А.Ю. Состояние иммунного статуса у нейроонкологических больных при различных видах эндолюмбальной химиотерапии / А.Ю. Романовский, Е.Ю. Златник, С.В. Григоров // *Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки.* — 2007. — №4. — С.114—115.
10. Руденко, В.А. Субпопуляции лимфоцитов и их функциональная активность при опухолях головного мозга / В.А. Руденко, Н.И. Лисяный, А.А. Радзиевский // *Врач. дело.* — 1990. — № 9. — С. 91—94.
11. Свадовский, А.И. Динамика параметров иммунного статуса больных с глиомами головного мозга при комбинированной терапии с использованием рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 / А.И. Свадовский, А.А. Бутаков, В.В. Переездов, И.В. Ганнушкина // *Иммунология.* — 1996. — №5. — С. 57—59.
12. Темин, П.А. Дифференциальная диагностика эпилепсии у детей / П.А. Темин, М.Ю. Никанорова. — М.: Медицина, 1997.
13. Ader, R. On the clinical relevance of psychoneuroimmunology // *Clin. Immunopathol.* — 1995. — Vol. 345. — P. 99—103.
14. Dix, A.R. Immune defects observed in patients with primary malignant brain tumors / A.R. Dix, W.H. Baooks, T.L. Roszman et al. // *J. Neuroimmunol.* — 1999. — Vol. 100 (1-2). — P. 216—232.
15. Huettner, C. Expression of interleukins in astrocytoma and glioblastoma / C. Huettner, W. Paulus, W. Roggrndorf // *Clin. Neuropathol.* — 1993. — Vol. 12, №5. — P. 250.
16. Roszman, T. Modulation of T-cell function by gliomas // *T. Roszman, L.H. Elliot, W.H. Brooks // Immunol. Today.* — 1991. — Vol. 12 (10). — P. 370—374.

Поступила 24.03.10.