

ИММУНОПАТОЛОГИЯ НЕКОТОРЫХ ФОРМ ЭПИЛЕПСИИ

Ц.Ш.Чхиквишвили, В.Ю.Малашхия

*Кафедра нервных болезней (зав. — проф. Ц.Ш.Чхиквишвили)
Тбилисского института усовершенствования врачей*

Проведено клинико-иммунологическое обследование 85 больных с генерализованными формами эпилепсии, различных по характеру течения, а также с медикаментозной резистентностью. Установлено, что при вторично генерализованной форме эпилепсии с благоприятным течением нет дефекта аутораспознавания в реакции лимфоцитов смешанной культуры. При прогрессивном же течении и медикаментозно-резистентных формах имела место пониженная пролиферативная реакция лимфоцитов указывающая на одинаковый характер иммунопатологических изменений. Полученные результаты не дают основание предполагать возможное значение аутоиммунных нарушений в патогенезе прогрессивного течения эпилепсии.

В настоящее время в происхождении многих демиелинизирующих заболеваний важную роль отводят патологии иммунной системы [1,2]. Высказана гипотеза об аутоиммунной природе некоторых форм недемиелинизирующих заболеваний нервной системы — эпилепсии, болезни Альцгеймера и др. [3, 9]. Установлено резкое преобладание антигена HLA-A₂ у больных эпилепсией по сравнению с общей популяцией. Однако до сих пор не изучена весьма чувствительная реакция аутологичных лимфоцитов смешанной культуры при этом заболевании.

Целью данной работы являлось исследование пролиферативной реакции лимфоцитов в аутологичной смешанной культуре с определением соотношения субпопуляции Т-лимфоцитов: Т-хелперов и Т-супрессоров (Тх/Ts) при эпилепсии.

Было обследовано 85 больных вторично генерализованными формами эпилепсии. У 37 из них течение было благоприятным, у 28 — прогрессивным и у 20 — отмечалась медикаментозно-резистентная форма эпилепсии. В контрольную группу вошли 24 здоровых человека. Возраст больных варьировал от 5 до 45 лет. Обследование больных имело не только иммунологическую ориентацию, но и включало обычные традиционные методы: клинические, электрофизиологические, электронистагмографические, в некоторых случаях и компьютерную томографию [4-7].

Суть реакции в смешанной культуре аутологичных (генетически и иммунологически идентичных) лимфоцитов (АСКЛ) заключается в способности предварительно сепарированных Т- и не Т-клеток от одного индивида (больного) развивать выраженную иммунологическую реакцию после смешивания *in vitro*.

Исследование АСКЛ проводили по Халферу и др. [8]. Из мононуклеарных клеток выделяли Т- и не Т-клетки с применением розеткообразования. 100000 розеткопозитивных и $4 \cdot 10^5$ розетко-негативных клеток, обработанных митомицином С, культивировали. К клеточной культуре через 16 часов добавляли ³H-тимидин со специфической активностью 6 С/ммоль и определяли активность включения тимидина, применяя жидкостно-сцинтилляционный счетчик фирмы «Beckman».

Фенотипы Т-клеток исследовали по общепринятой методике $1 \cdot 10^6$ мононуклеарных клеток инкубировали с анти-Т3 (ОКТ3), анти-Т4 (ОКТ4), анти-Т8 (ОКТ8) или анти-Т11 (ОКТ11) моноклональными антителами в течение 30 минут при 4°C. Для обнаружения В-клеток применяли моноклональные антитела к В1 антигену. Затем клетки инкубировали с флюоресценцирующими антителами в течение 50 минут при 4°C и процент позитивных клеток вычисляли с помощью анализа на флюоресцент-активированном цитометре.

Уровень АСРЛ выражали как количество дельта-импульсов в 1 минуту, что было равно количеству импульсов в 1 минуту Т-клеток, культивированных с не Т-клетками, минус количество импульсов в 1 минуту, культивированных только с Т-клетками.

Полученные результаты показали, что у больных вторично генерализованной эпилепсией с благоприятным течением пролиферативный ответ лимфоцитов в аутологичной смешанной культуре не отличается от контроля (соответственно 7892 ± 1810 и 7783 ± 1723 ; $P > 0,01$). При прогрессивном же течении и медикаментозно-резистентных формах отмечалось достоверное снижение пролиферативного ответа лимфоцитов по сравнению с контролем (соответственно 3115 ± 571 , 3844 ± 492 ; $P > 0,01$).

У больных вторично генерализованной эпилепсией с благоприятным течением соотношение Т4/Т8 < 1,0 (активность включения ³H тимидина — 7956 ± 1764). При прогрессивном течении и медикаментозно-резистентной форме эпилепсии соотношение Т4/Т8 > 3 (активность включения ³H тимидином — соответственно 1044 ± 225 , 3844 ± 429). В контрольной группе соотношение Т4/Т8 = 1,2-2,9 (7784 ± 1730).

Таким образом, при вторично генерализованной форме эпилепсии с благоприятным течением дефект аутораспознавания в реакции лимфоцитов смешанной культуры не выявлен. Степень пролиферативного ответа аутологичных лимфоцитов в смешанной культуре коррелирует с изменениями соотношения субпопуляции Т-клеток. Так, больные с прогрессивным течением и медикаментозно-резистентными формами эпилепсии имеют одинаковый характер

иммунопатологических изменений, то есть пониженную пролиферативную реакцию лимфоцитов, которая коррелирует с повышенным индексом $T4/T8 > 3$.

Как видно, у больных вторично генерализованной эпилепсией с прогрессивным течением, возникшим на почве инфекционных или травматических повреждений мозга, наблюдается нарушение аутореактивности Т-клеток к собственным антигенам главного комплекса гистосовместимости, что сопровождается дефектом пролиферативного ответа аутологических лимфоцитов. Нарушение пролиферативного ответа на аутологичные антигены главного комплекса гистосовместимости, коррелирующего с нарушениями соотношения $T4/T8$, характерно для аутоиммунных заболеваний, что дает основание предположить возможное значение аутоиммунных нарушений в патогенезе прогрессивного течения эпилепсии.

Дефект (понижение) пролиферативного ответа Т-клеток в АСРЛ у лиц, имевших высокий индекс $T4/T8$, был обнаружен другими исследователями [5,8] у больных рассеянным склерозом в фазе обострения и при ряде аутоиммунных заболеваний. Механизм увеличения соотношения $T4/T8$ индекса при понижении пролиферативного ответа лимфоцитов неясен. Некоторые исследователи считают, что уменьшение числа Т8-клеток в крови больных рассеянным склерозом связано с их миграцией из крови в ЦНС. С этой точки зрения заслуживают внимания результаты экспериментальных исследований, показавшие, что в СМЖ при рассеянном склерозе присутствуют клетки разных субпопуляций, которые имеют повышенную способность отвечать на аутологичные антигены [8]. Что касается больных при медикаментозно-резистентной форме эпилепсии, то у них выявлены дефект распознавания и нарушение соотношения $T4/T8$. Обнаруженные изменения свидетельствуют также о наличии аутоиммунных нарушений при медикаментозно-резистентной форме эпилепсии. Как известно, при лекарственной аллергии в плазме крови циркулируют иммунные комплексы, образованные вследствие взаимодействия собственных агентов крови с чужеродными антигенами лекарств, то есть при лекарственно-резистентной форме эпилепсии сенсбилизирующие агенты (чужеродные, лекарственные или аутоантигены) ассоциируются с аутологичными HLA — DR + (Ia) — структурами. Таким образом, иммунный ответ на медикаментозные, белковые или другие чужеродные антигены, возникает при участии аутологичных не Т-клеток и аутораспознающих Т-клеток. Очевидно, что способность иммунокомпетентных клеток осуществлять распознавание не только чужеродных, но и собственных антигенов (Ia антигены) лежит в основе поддержания гомеостаза в иммунной системе.

В последнее время прогресс в лечении эпилепсии очевиден. Однако не так уж редко динамика эпилептического процесса ведет к нарастанию полиморфизма эпилептических припадков и развитию эпилептической деменции. Причинами прогрессивного течения эпилепсии, кроме особенностей самого патологического процесса, являются диагностические ошибки, запоздалое и тактически непродуманное лечение, а также необоснованное его прерывание [4]. Наши исследования показали значение иммуногенетических, иммунопатологических и аутоиммунных нарушений в патогенезе прогрессивного течения эпилепсии и возникновении медикаментозно-резистентных форм этой тяжелой болезни нервной системы.

Итак, при медикаментозно-резистентных формах и прогрессирующем течении эпилепсии, помимо антиэпилептических медикаментов, рекомендуется и иммуномодуляторное лечение.

Литература

1. Зарецкая Ю.М.// Клиническая иммуногенетика — М., 1983.
2. Карлов В.А.// Эпилепсия — М., 1990.
3. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В.// Итоги науки и техники (серия «Нейроиммунология») — М., 1990. — Т. 25. — С. 121-168.
4. Сараджишвили П.М., Геладзе Т.Ш.// Эпилепсия — М., 1977.
5. Шубинский Г.З., Лозовой В.П.// Иммунология — 1985. — №6. — С. 14-17.
6. Chkhashvili Ts. Sh., Abelashvili R.I.// Sleep the diagnostics of various form of epileptic Seizures 18-th international epilepsy Congress. New Delhi, October, 17-22, 1989. — P. 119.
7. Chkhashvili Ts. Sh., Abelashvili R.I., Zaalishvili G.R., Miminoshvili D.K.// J. internat. leaql against Epilepsy — 1991. — Vol. 32. Supp. 1. — P. 50.
8. Halfer D.A., Bushbaum, Weiner H.L.// J. neuroimmunol. — 1985. — Vol. 9. — P. 339-347.
9. Malashkhia V.// J. neuroimmunol. — 1991. — Vol. 1. — P. 136.

Поступила 23.04.93.

Эпилепсияның кайбер формаларының иммунопатологиясы

Ц.Ш. Чхиквишвили, В.Ю. Малашхия

Эпилепсиянең күмәк формасы төрле формада узуы һәм даруларга каршылыгы белән булган 85 авыруны клиник-иммунологик тикшерү үткәрелгән. Эпилепсиянең икенче тапкыр күмәкләшкән формасының уңай узуы вакытында лимфоцитларның уртақ культурасында бара торган реакциядә аутодефект булмасы ачыкланган. Даруларга резистентлы формадагы эпилепсия булганда лимфоцитларның зәгыйфьләнгән пролифератив реакциясе иммунологик үзгәрешләрнең бертерле характерда булуына күрсәтә. Алынган мәгълүмәтләр прогрессив эпилепсиянең патогенезы өчен аутоиммун үзгәрешләрнең әһәмияте булуының мөмкинлеге турында күрсәтәләр.

Immunopathology of some forms of epilepsy

Ts. Sh. Chkhashvili, V. Yu. Malashkhia

The clinicoimmunologic observation of 85 patients with generalized forms of epilepsy, different in the course of the disease, as well as with medicament resistance is performed. It is found that there is no an autorecognition defect in the reaction of lymphocytes of the mixed culture in the second time generalized form of epilepsy with favorable course. In progradient course and medicament forms the decreased proliferative reaction of lymphocytes showing the same nature of immunopathologic changes takes place. The results obtained suggest the possible importance of autoimmune disorders in pathogenesis of progradient course of epilepsy.