

**ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ:
ВОЗМОЖНОСТИ КОРТЕКСИНА
(НЕЙРОИММУНОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ И БИОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

**С.К. Хоршев¹, Е.А. Корсакова¹, И.Д. Столяров²,
Ю.И. Поляков², В.Е. Машукова¹, А.А. Коляда¹**

¹Психоневрологический научно-исследовательский институт им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург

²Институт мозга человека РАН, Санкт-Петербург

**PROPHYLACTIC TREATMENT OF EPILEPSY:
POSSIBILITIES OF CORTEXINE
(NEUROIMMUNOPHYSIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL INVESTIGATION)**

**S.K. Khorshev¹, E.A. Korsakova¹, I.D. Stolyarov²,
Yu.I. Polyakov², V.E. Mashukova¹, A.A. Kolyada¹**

¹The V.M.Bekhterev' Psychoneurological Research Institute, Saint-Petersburg

² The Institute of Human Brain of RAS, Saint-Petersburg

У 21 пациента с доказанной стадией нарастающего доклинического эпилептогенеза оценивались терапевтические возможности кортексина. Установлено, что данный препарат обладает патокорректирующим воздействием на первично формирующиеся, скрытые, предпароксизмальные эпилептические изменения биоэлектрической активности головного мозга. Показано, что кортексин повышает иммунобиологическую резистентность организма, эффективно воздействует на аутоиммунную составляющую иммунопатогенеза, устраняет нарушения тиосульфидного звена антиоксидантной системы и пептидного обмена на уровне среднемолекулярных олигопептидов. Делается вывод о целесообразности использования кортексина при профилактическом лечении эпилепсии.

Ключевые слова: нарастающий доклинический эпилептогенез, лечение, кортексин.

Therapeutic possibilities of Cortexine were assessed in 21 patients with verified phase of growing preclinical epileptogenesis. It was established that this preparation exercises pathocorrective effect upon the delitescent, preparoxysmal epileptic changes of cerebral electrobiological activity developed initially. It was demonstrated that Cortexine increases immunobiological resistance of the brain, effectively influences autoimmune component of epileptogenesis, removes the disturbances of thiosulphide link of the antioxidant system and peptide metabolism at the level of mesomolecular oligopeptides. A conclusion is drawn concerning the advisability of using Cortexine in prophylactic treatment of epilepsy.

Keywords: growing preclinical epileptogenesis, treatment, Cortexine.

Несмотря на значительные успехи в эпилептологии, особенно в последние 10-15 лет, по-прежнему, приблизительно каждый третий больной эпилепсией остается в той или иной мере резистентным к лечению [1]. Наряду с этим эпилептологами отмечается увеличение числа больных с дебютом заболевания в зрелом возрасте. Анализ эпидемиологии эпилеп-

сии в России показывает ежегодный рост числа вновь заболевших, достигающий 40%, что требует значительного увеличения финансовых затрат [5]. Международная противоэпилептическая Лига, обращая внимание на эти обстоятельства, а также наличие значительного количества противоэпилептических препаратов, выражает сомнение в необходимости

на данном этапе синтеза новых препаратов и призывает исследователей к поиску новых направлений в борьбе с эпилепсией. В связи с этим неизбежно возникает необходимость максимально раннего выявления скрытого, клинически не проявляемого периода формирования эпилепсии. Объективизация доклинического эпилептогенеза позволяет своевременно начинать профилактическое лечение и тем самым предотвращать переход от стадии декомпенсации эпилептического процесса в стадию клинического течения болезни с появлением приступов. Несмотря на высокую эффективность профилактической терапии эпилепсии [13], трудно убедить пациента начать прием антиэпилептического препарата при отсутствии повторяемости приступов [16]. В связи с этим обнадеживающим, по нашему мнению, представляется использование на донозологическом этапе течения эпилепсии кортексина – нового отечественного биорегулятора нейротропного действия. Опыт, полученный при использовании кортексина в комплексном лечении эпилепсии, показал эффективность препарата и необходимость дальнейшего изучения механизмов его действия. [1, 8, 12].

Целью данного исследования явилось изучение целесообразности использования кортексина на доклиническом этапе эпилепсии с оценкой возможности корригирующего воздействия данного препарата на нейрофизиологическую и иммунологическую составляющие эпилептогенеза, нарушения тиосульфидного звена антиоксидантной системы (SH-группы) и пептидного обмена на уровне среднемoleкулярных олигопептидов (СМП).

Материалы и методы

Под наблюдением находился 21 пациент в возрасте 15-42 лет с верифицированным состоянием нарастающего доклинического эпилептогенеза (НДЭ), протекающего в рамках доклинической стадии эпилепсии. У каждого обследуемого этой группы определялось одно из следующих патологических состояний: пароксизмальные эпилептические нарушения на ЭЭГ (n=8), фебрильные судороги в раннем детстве (n=7), единственный неспровоцированный эпилептический приступ (n=6). Основные жалобы пациентов, заставившие обратиться к неврологу, кроме развития эпилептического припадка, укладывались в клиническую картину энцефалопатии. У 4 обследуемых (19%) в анамнезе была выявлена наследственная отягощенность эпилепсией, а у 18 пациентов (85,7%) магнитно-резонансная томография обнаружила морфологические изменения головного мозга.

Контроль включал в себя две группы. Первая группа – 13 практически здоровых волонтеров (ЗВ), вторая – 10 пациентов с доказанным нарастающим доклиническим эпилептогенезом, не получавших фармакотерапию кортексином.

Объективизация эпилептогенеза осуществлялась с помощью метода фрактального анализа электроэнцефалограммы (ФА ЭЭГ), позволяющего выявлять скрытые, визуально не определяемые эпилептические изменения биоэлектрической активности головного мозга с подсчетом фрактальной размерности флуктуаций мощности альфа-ритма (D) [9] и метода биохимического тестирования пароксизмальной активности с помощью тест-системы, позволяющего определять уровень в крови аутоантител к глутамат-связывающему мембранному белку головного мозга [2]. Биохимическое тестирование пароксизмальной активности показывает степень выраженности аутоиммунного дефекта на разных стадиях эпилептогенеза. Проведенное нами исследование позволило установить [13], что значения D от 0,60 до 0,77 условных единиц (у.е.) и ПАТ от 91 до 157 у.е. (у.е. далее опускаются) характеризуют стадию доклинического эпилептогенеза, меньшие значения показателей соответствуют нормальному физиологическому протеканию биоэлектрических и биохимических процессов, большие – отражают клиническую стадию эпилепсии. Состояние доклинического эпилептогенеза в зависимости от компенсаторно-приспособительных возможностей церебрального гомеостаза может быть: компенсированным, регрессированным, нарастающим и декомпенсированным. Нарастающий эпилептогенез характеризуется значениями $D > 0,65$ и $ПАТ > 130$, декомпенсированный – $D > 0,70$ и $ПАТ > 150$ [13].

У всех наблюдаемых нами пациентов проводилась оценка иммунного статуса. Определялось относительное и абсолютное содержание клеток, маркируемых CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ и иммунорегуляторный индекс CD4+/CD8+. Для идентификации лимфоцитов в данном тесте использовали моноклональные антитела [10, 15]. Лимфоциты выделяли из гепаринизированной венозной крови по методу Воум [15]. Уровень сывороточных иммуноглобулинов G, A, M оценивался методами иммунопреципитации в геле по G.Mancini [6]. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в крови исследовали методом преципитации в полиэтиленгликоле [13]. Уровень SH-групп в сыворотке крови устанавливался калориметрическим методом, основанным на взаимодействии молекулярного йода со свободными сульфгидрильными группами белков. Содержание СМП определялось спектрофотометрически. Принцип метода состоял в депротеинизации сыворотки трихлоруксусной кислотой, сорбции на силикогеле высокомолекулярных веществ и измерении среднемoleкулярных соединений при двух длинах волн (260 нм и 280 нм).

Фармакотерапия кортексином проводилась ежедневными внутримышечными введениями 10 мг препарата на протяжении 10 дней с повторением аналогичного курса через 2 месяца. Эффективность исследуемого препарата оценивалась исходно и по завершению каждого из двух курсов.

Результаты и обсуждение

Полученные нами результаты (таблица 1) показывают, что под вмешательством кортексина степень выраженности нейрофизиологического и аутоиммунного дефектов уменьшилась. Наиболее заметная динамика отмечалась после проведения второго курса фармакотерапии. Так, значения D исходно, до начала лечения достигавшие $0,72 \pm 0,01$, снизились в 1,2 раза – до $0,59 \pm 0,01$, вплотную приблизившись к значениям, характеризующим состояние нормального физиологического протекания биоэлектрических процессов головного мозга ($0,53 \pm 0,01$). Одновременно с этим в 1,4 раза уменьшились значения ПАТ по завершении второго курса лечения в сравнении с исходным уровнем до начала терапии ($95,74 \pm 4,22$ и $137,27 \pm 3,92$ соответственно). В свою очередь, значения D и ПАТ в контрольной группе лиц, не получавших профилактическое лечение кортексином, показали незначительный статистически недостоверный положительный рост D с $0,72 \pm 0,01$ до $0,73 \pm 0,01$ и ПАТ со $137,27 \pm 3,92$ до $141,22 \pm 2,79$.

Убедительна, на наш взгляд, эффективность воздействия кортексина и на иммунопатологическое звено эпилептогенеза. Как следует из таблицы 2, при иммунологическом маркерном анализе было установлено, что исходно отмечалось низкое содержание CD4⁺-лимфоцитов и, наоборот, высокое – CD8⁺-клеток. Соотношение CD4⁺/CD8⁺ было уменьшено. Наряду с этим наблюдалось снижение количества CD22⁺-клеток. Обнаружено понижение уровня IgA и IgM, и, в то же время, отмечалось увеличение IgG и ЦИК. Но уже после 10 дней лечения пациентов кортексином зарегистрировано повышение содержания Т-хелперов и умеренное снижение Т-супрессоров, в связи с чем наблюдалось увеличение иммунорегуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺ (с $0,84 \pm 0,03$ до $1,37 \pm 0,06$, $p < 0,05$). Кортексин оказал положительное воздействие также на В-клеточное звено иммунитета – экспрессия CD22⁺-клеток приблизилась к таковой пациентов контрольной группы и составила $19,5 \pm 0,3\%$ (в норме – $20,6 \pm 0,5\%$). Снизился уровень ЦИК (с $0,084 \pm 0,004$ ед. опт. пл. до $0,076 \pm 0,003$ ед. опт. пл. при норме $0,074 \pm 0,002$ ед. опт. пл.). Уровень IgA и IgM повысился, приблизившись вплотную к показателям ЗВ, а IgG – уменьшился с $15,23 \pm 0,38$ г/л до $11,07 \pm 0,09$ г/л (у ЗВ – $10,72 \pm 0,15$ г/л). Следует акцентировать внимание на важной роли повторного курса профилактического лечения эпилепсии кортексином. Он позволил максимально приблизить показатели иммунного статуса к соответствующим контрольным величинам.

В группе обследуемых с НДЭ без фармакотерапии кортексином не отмечено какой-либо положительной динамики исследуемых иммунных показателей.

Анализируя влияние кортексина на процессы свободно-радикального окисления, в частности, на обмен тиоловых соединений (таблица 3), следует заметить, что проведение второго курса терапии привело практически к полной нормализации уровня SH-групп белков, который снизился с $3,38 \pm 0,04$ ммоль/л до $2,87 \pm 0,04$ ммоль/л (у ЗВ – $2,81 \pm 0,02$ ммоль/л).

Кроме того, зарегистрировано уменьшение в сыроворотке крови уровня СМП с $3,37 \pm 0,05$ г/л до $2,42 \pm 0,06$ г/л (у ЗВ – $2,33 \pm 0,07$ г/л), что указывает на способность кортексина уменьшать эндогенную интоксикацию головного мозга, обусловленную деструктивными процессами, сопровождающими эпилепсию.

Уровень SH-групп белков и СМП обследуемых контрольной группы с НДЭ без лечения несколько возрос, находясь в рамках статистической погрешности (с $3,38 \pm 0,04$ ммоль/л до $3,39 \pm 0,03$ ммоль/л и с $3,37 \pm 0,05$ г/л до $3,39 \pm 0,04$ г/л соответственно).

Результаты данного исследования убедительно показали, что проведение, как минимум, двух курсов терапии кортексином на стадии НДЭ позволяет достигать значительного регресса скрытых предпароксизмальных эпилептических изменений биоэлектрической активности головного мозга и аутоиммунного дефекта иммуногенеза. Лечение кортексином позволяет добиваться иммунокорректирующего воздействия на клеточный иммунитет, в первую очередь, на Т-клеточное звено, что ведет к нормализации соотношения хелперы/супрессоры и одновременно благоприятно воздействует на гуморальное звено иммунитета.

Под влиянием кортексина существенно понижается избыточный уровень концентрации SH-групп белков, что ведет к уменьшению перевозбуждения глутаматных рецепторов и, соответственно, ослаблению возможности их повреждения. Нормализация содержания СМП еще больше снижает вероятность повреждающего момента для рецепторов и сопровождается нарастанием клеточных и гуморальных эффекторных функций иммунной системы.

Особо следует подчеркнуть, что проведение первого курса кортексина пациентам с НДЭ во многом способствует устранению имеющихся нарушений, а его повторение позволяет достигать их максимальной минимизации и стабилизации достигнутого состояния.

Таким образом, по нашему мнению, в комплекс профилактического лечения эпилепсии необходимо включать кортексин, который, являясь биорегулятором нейротропного действия, стабилизирует клеточный метаболизм, повышает иммунобиологическую резистентность организма, эффективно воздействуя на аутоиммунную составляющую иммунопатогенеза, устраняя при этом нарушения тиосульфидного звена антиоксидантной системы и пептидного обмена на уровне средномолекулярных олигопептидов.

Таблица 1

Динамика показателей фрактальной размерности ЭЭГ и теста пароксизмальной активности у пациентов с нарастающим доклиническим эпилептогенезом при лечении кортексином

Показатели	Состояние нарастающего доклинического эпилептогенеза				Здоровые волонтеры (контроль)
	До лечения		После лечения		
	1 курс	2 курс	1 курс	2 курс	
Фрактальная размерность (D), у.е.	0,72±0,01*	0,67±0,02	0,65±0,02	0,59±0,01 ¹	0,53±0,06
Титр аутоантител к глутамат-связывающему белку (ПАТ), у.е.	137,27±3,92*	104,32±2,86	110,24±3,82	95,74±4,22 ¹	85,68±2,61

Примечание: здесь и далее в таблицах 2,3

*- p<0,05 по сравнению с контролем,

¹ - p<0,05 по сравнению с показателями до лечения

Таблица 2

Показатели иммунного статуса у пациентов с нарастающим доклиническим эпилептогенезом при лечении кортексином

Показатели Относительное содержание (О), % Абсолютное содержание (А), x10 ⁹ /л	Состояние нарастающего доклинического эпилептогенеза				Здоровые волонтеры (контроль)
	До лечения		После лечения		
	1 курс	2 курс	1 курс	2 курс	
CD4+					
О	33,5±0,04*	40,3±1,5	42,8±1,4	44,7±1,8 ¹	47,8±2,3
А	0,28±0,02	0,33±0,03	0,36±0,02	0,37±0,01	0,40±0,01
CD8+					
О	39,9±1,4*	32,4±1,3	31,2±1,2	28,7±0,9 ¹	27,2±1,1
А	0,33±0,02*	0,26±0,04	0,26±0,03	0,24±0,02	0,23±0,03
CD4+/CD8+	0,84±0,03*	1,24±0,05	1,37±0,06 ¹	1,56±0,11 ¹	1,76±0,06
CD22+					
О	12,4±0,3*	15,8±0,2	16,3±0,4	19,5±0,3 ¹	20,6±0,5
А	0,22±0,03*	0,28±0,02	0,28±0,03	0,34±0,02 ¹	0,36±0,03
Иммуноглобулины (г/л)					
А	1,29±0,08*	1,43±0,11	1,51±0,07	1,92±0,09 ¹	2,12±0,08
М	1,18±0,09*	1,29±0,08	1,33±0,15	1,53±0,13	1,65±0,12
Г	15,23±0,38	13,08±0,11	12,84±0,13	11,07±0,09	10,72±0,15
ЦИК, ед.оп.ед.	0,084±0,004	0,080±0,003	0,081±0,005	0,076±0,003	0,074±0,002

Примечание: см. табл. 1.

Таблица 3

Уровень тиоловых групп белков (SH-группы) и среднемолекулярных олигопептидов (СМП) у пациентов с нарастающим доклиническим эпилептогенезом при лечении кортексином

Показатели	Состояние нарастающего доклинического эпилептогенеза				Здоровые волонтеры (контроль)
	До лечения		После лечения		
	1 курс	2 курс	1 курс	2 курс	
SH-группы (ммоль/л)	3,38±0,04*	3,09±0,02	3,11±0,03	2,87±0,04 ¹	2,81±0,02
СМП (г/л)	3,37±0,05*	3,11±0,04	3,09±0,03	2,42±0,06 ¹	2,33±0,07

Примечание: см. табл. 1.

Литература

1. Головкин В.И. Кортиксин в лечении эпилепсии. В кн.: Кортиксин – пятилетний опыт отечественной неврологии. С.-Петербург: «Наука» 2005: 224.
2. Громов С.А., Хоршев С.К., Поляков Ю.И., Изыкенова Г.А., Дамбинова С.А. Использование клинико-биохимического метода-теста пароксизмальной активности в диагностике эпилепсии. Пособие для врачей. С.-Петербург 1998: 18.
3. Громов С.А., Хоршев С.К., Корсакова Е.А. Способ диагностики и прогнозирования развития эпилепсии у пациентов с доклинической стадией болезни. Патент РФ на изобретение №2188575 от 10.09. 2002 г.
4. Зенков Л.Р., Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). М.: ООО «Медицинское информационное агентство» 2002: 416.
5. Карлов В.А. Современная концепция лечения эпилепсии. Журнал невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1999; 99(5): 4-7.
6. Методы диагностики нарушений гомеостаза при ангиопатиях с тромбогенными проявлениями: Пособие для врачей. С.-Петербург, 1996: 37.
7. Паньков В.Н., Садков С.А., Ситников С.А. Молекулы средней массы как показатель степени нарушения гемокоагуляции при гемофилии. Лаб. дело 1989; 9: 23-25.
8. Рыжак Г.А., Малинин В.В., Платонова Т.Н. Кортиксин и регуляция функций головного мозга. С.-Петербург: ИКФ «Фолиант» 2003: 208.
9. Слезин В.Б., Урицкий В.М., Громов С.А., Корсакова Е.А., Хоршев С.К., Музалевская Н.И. Способ диагностики эпилепсии и ее предстadium. Патент РФ на изобретение №2156607 от 27.09.2000 г.
10. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга Метод. рекомендации. Медицинская иммунология 1999; 5: 21-43.
11. Хопкинс Э., Эплтон Р. Эпилепсия: факты: Пер. с англ. М.: «Медицина» 1998: 208.
12. Хоршев С.К., Поляков Ю.И., Бессмельцев С.С. Кортиксин как корректор нейроиммунной составляющей эпилептогенеза. Нейроиммунология 2002; 2: 301-302.
13. Хоршев С.К. Доклиническая стадия эпилепсии: Дис. ... д-ра мед.наук. С.-Петербург 2003: 333.
14. Boyum A. Separation of blood leucocytes, granulocytes and lymphocytes. Tissue Antigens 1974; 4: 269-274.
15. Niks M., Brodthagen U., Jacobsen B. Comparison of complement-dependent, cytotoxicity and indirect immunofluorescence for enumeration of N-cell subpopulation human peripheral blood. J. Immunol. Meth. 1985; 89: 279-285.
16. Schmidt D. Pharmacotheapie der Epilepsien. W. Zuckschewdt Verlag. Munchen. Bern, Wien, New-York 1993; Bd. 180.

Поступила в январе 2008 г.