

## **ПОКАЗАТЕЛИ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ СОДЕРЖАНИЯ ЦИЛИАРНОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ПРОГРЕДИЕНТНОСТИ ЭПИЛЕПСИИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРАКСОНОМ**

Зиньковский А.К., Мусина Л.О., Зиньковский К.А.

*ГБОУ ВПО «Тверская ГМА Минздрава России», Тверь  
Тверь, Россия (170100, г.Тверь, ул. Советская, д.4), info@tvergma.ru*

Исследуются особенности изменения уровня содержания цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в сыворотке крови женщин с различной степенью прогрессивности эпилепсии до и после лечения Цераксоном (Цитиколином). Повышение содержания в крови CNTF, обладающего свойством способствовать выживанию нейронов в условиях хронической и прогрессивной эпилептизации мозга, свидетельствует о нейрональной и нейроглиальной дистрофии, что может быть использовано с целью повышения эффективности диагностики эпилепсии у женщин. Изменения содержания CNTF у женщин, больных эпилепсией, при различных типах течения заболевания после терапии цераксоном, возможно, указывает на тенденции снижения апоптоза нейронов и клеток астроцитарной глии и повышению потенциала их выживания, что делает его применение у женщин с эпилепсией в комплексной терапии целесообразным.

**Ключевые слова:** эпилепсия, цилиарный нейротрофический фактор, Цераксон (Цитиколин).

## **INDICATORS OF THE CHANGE IN THE LEVEL OF CILIARY NEUROTROPHIC FACTOR IN THE SERUM OF WOMEN WITH VARYING DEGREES OF PROGRESSION OF EPILEPSY BEFORE AND AFTER CERAXON TREATMENT**

Zinkovsky A.K. , Musina L.O., Zinkovsky K.A.

*Tver Stat Medical Academy,  
Tver , Russia (170100, Tver, Sovetskaya street, 4) info@tvergma.ru*

The features of changes in the levels of serum ciliary neurotrophic factor (CNTF), whose role in the pathogenesis of the disease is not fully known in women with varying degrees of a progressive epilepsy before and after Ceraxon (Citicoline) treatment. The results of changes of CNTF in comparison with healthy women, and depending on the type of epilepsy, as well as before and after Ceraxon treatment, increase the blood levels of CNTF, having the property that contribute to the survival of neurons in a progressive and chronic epileptization of brain, which can be used to improve diagnosis of epilepsy in women. Changes in the content of ciliary neurotrophic factor in women with epilepsy, with different types of the disease after Ceraxon therapy may indicate a declining trend in apoptosis of neurons and glial cells of astrocytic and increase their potential for survival, which makes its use in women with epilepsy combined therapy advisable.

**Key words:** epilepsy, ciliary neurotrophic factor, Ceraxon (Citicoline).

**Введение.** Распространенность эпилепсии в развитых странах составляет 5–10 случаев на 1000 населения, а заболеваемость – 50–70 на 100 000 населения в год. Эпилепсию диагностируют у 1–3 % населения [1]. Около половины больных эпилепсией – женщины, из которых свыше 40 % детородного возраста. Высокие показатели заболеваемости эпилепсией у женщин, тяжесть ее основных клинических проявлений с тенденцией к хроническому, прогрессирующему течению и нарушениям психики, известная резистентность к терапии давно поставили эпилепсию в ряд наиболее сложных и социально-значимых проблем современной медицины [1,2].

Несмотря на очевидные успехи и достижения в области эпилептологии, некоторые звенья патогенеза, подходы к диагностике этого заболевания остаются недостаточно

изученными. Наибольшее внимание исследователей привлекают цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), роль которого в патогенезе заболевания до конца не известна [4,5]. Интерес к изучению CNTF вызван его свойством способствовать выживанию нейронов, в условиях хронической и прогрессивной эпилептизации мозга. Поэтому исследования CNTF представляется целесообразным у женщин, больных эпилепсией с различной степенью прогрессивности течения заболевания.

Известно, что современная стратегия лечения эпилепсии предусматривает внедрение в клиническую практику новых антиэпилептических препаратов (АЭП), которые обладали бы способностью не только активно воздействовать на ключевые звенья эпилептогенеза, но и проявлять нейропротекторное действие. Однако, учитывая их высокую стоимость, в нашей стране изучается клиническая эффективность более доступных отечественных нейрометаболических средств: олифен, N – ацетилцистеин, никотинамид, пептидные регуляторы и др. [3]. В связи с этим несомненный интерес представляют данные об использовании цераксона (цитиколина), обладающего направленным действием на ключевые звенья нейродегенерации различной этиологии, эффективность которого доказана многочисленными клиническими исследованиями и публикациями в области сосудистых поражений у неврологических больных [3,6].

В связи с этим **целью** нашего исследования стало: изучение диагностической значимости и патогенетической роли изменения уровня CNTF у женщин с различной степенью прогрессивности эпилепсии до и после лечения цераксоном.

**Материалы и методы исследования.** Было клинически обследовано 114 женщин больных различной формой эпилепсии с диагнозом, установленным в соответствии с Международной классификацией эпилепсии (1989), эпилептических припадков (1981, Киото, Япония) и критериев МКБ-10 на базе Тверской областной клинической больницы №1 им. М.П.Литвинова.

В зависимости от степени прогрессивности эпилептического процесса с учетом данных литературы [1] обследованные пациенты были распределены на 3 группы.

В первую группу (медленнопрогрессивный тип течения эпилепсии-МП) было включено 33 женщины (28,9 %) с преимущественно мономорфными припадками, длительными (не менее 6 месяцев) и стойкими ремиссиями, отсутствием выраженных когнитивных и личностных расстройств на протяжении 10 лет течения болезни.

Вторую группу составили больные (54 человека, 47,4 %) со среднепрогрессивным типом течения (СП), который характеризовался полиморфизмом припадков (уже в первые 5 лет заболевания), быстрым темпом формирования когнитивных расстройств, более

короткими (менее 6 месяцев) терапевтическими ремиссиями. В этой группе больных прослеживалась тенденция к серийности пароксизмов и обнаруживались клинически выраженные личностные нарушения.

В третью группу (прогредиентный тип течения заболевания – ПР) вошло 27 (23,7 %) больных, которые характеризовались полиморфизмом пароксизмальных расстройств, проявившимся уже в первые 2–3 года болезни, более отчетливой тенденцией к серийному течению припадков (у ряда больных со статусными эпизодами), нарастанием тяжести постприпадочного периода, а также межприступных расстройств с наличием выраженных когнитивных, личностных и психотических нарушений.

Контрольную группу составили 50 здоровых лиц женского пола в возрасте от 18 до 49 лет.

Для исследования CNTF методом случайной выборки было отобрано 36 женщин с височной эпилепсией и различной степенью прогредиентности болезни.

Определение количества цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в сыворотке крови женщин осуществляли с помощью иммуноферментного анализа, используя иммуноферментный анализатор «Униплан», Россия и R&D systems.

В нашем исследовании цераксон применяли у 36 женщин, больных височной эпилепсией на фоне лечения ранее назначенными АЭП (финлепсин, вальпроаты, ламотриджин), вводили в мышцу в дозе 500 мг в сутки в течение 5 дней. Клинический эффект цераксона оценивали по динамике частоты, тяжести эпилептических припадков и шкалы общего клинического впечатления CGI (подшкала: степень улучшения в процессе терапии).

#### **Результаты исследования и их обсуждения**

Как показал анализ данных, представленных в табл. 1, при исследовании сыворотки крови контингента изученных женщин, больных эпилепсией, с различными типами течения заболевания, по сравнению со здоровыми отмечались статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ).

Таблица 1

Показатели содержания цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) у женщин, больных эпилепсией, при различных типах течения заболевания

(Пг/мл; M±ДИ)

<b>Тип течения эпилепсии</b>	<b>Содержание CNTF</b>
<b>медленнопрогредиентный</b>	14,34 ± 1,25*^

<b>среднепрогредиентный</b>	18,9 ± 1,79*^
<b>прогредиентный</b>	32,13 ± 3,18*^
<b>здоровые лица</b>	3,4±0,82

\* $p < 0,001$  – статистическая значимость различий между уровнем CNTF у здоровых женщин и больных эпилепсией с различными типами течения заболевания.

^ $p < 0,05$  – статистическая значимость различий между уровнем CNTF при различных типах течения эпилепсии.

Так, показатели содержания CNTF при медленнопрогредиентном типе течения превышали нормальные значения в 4,3 раза, при среднепрогредиентном типе – в 5,7 раза; при прогредиентном типе течения – 9,7 раза.

При сравнении различных типов течения эпилепсии наблюдались статистически значимые ( $p < 0,05$ ) следующие изменения содержания CNTF. Так, между прогредиентным и медленнопрогредиентным типами течения эпилепсии разница составила 2,24 раза, между прогредиентным и среднепрогредиентным – 1,7 раза и между среднепрогредиентным и медленнопрогредиентным – в 1,32 раза.

Увеличение содержания CNTF в крови больных эпилепсией женщин по мере нарастания прогредиентности болезни, возможно, свидетельствует о снижении способности к выживанию нейронов и астроглии (в случае МП типа течения); имеющемуся патологическом нейрональном и нейроглиальном апоптозе (при СП типе течения), а также о патологической инверсии нейропластичности мозга, приводящей к поддержанию дистрофических процессов в кортикальных нейронах и нейроглии (при ПР типе течения болезни).

После проведения курса лечения цераксоном (500 мг в сутки в/м в течение 5 дней) по шкале CGI выраженное улучшение наблюдалось у 17 из 36 больных (47,2 %), незначительное улучшение – у 11 (30,5 %), без динамики – у 8 пациентов (22,2 %), ухудшения состояния не наблюдалось ни в одном случае. Субъективно отмечаемое улучшение состояния наблюдалось у женщин с медленнопрогредиентным типом течения эпилепсии с давностью заболевания менее 5 лет.

Показатели содержания цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) у женщин, больных эпилепсией, при различных типах течения заболевания до и после терапии цераксоном представлены в таблице 2.

Показатели содержания цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) у женщин, больных эпилепсией, при различных типах течения заболевания до и после терапии Цераксоном (Цитиколином) (пкг/мл; М±ДИ)

Тип течения эпилепсии	Содержание CNTF	
	до терапии	после терапии
медленнопрогредиентный	14,34 ± 1,25	8,31±1,62*
среднепрогредиентный	18,9 ± 1,79	12,59±1,52*
прогредиентный	32,13 ± 3,18	24,45±2,9*

\* $p < 0,05$  – статистическая значимость различий до и после терапии Цераксоном (Цитиколином) в зависимости от типа течения эпилепсии.

Как показал анализ данных, после терапии цераксоном при указанных типах течения эпилепсии уменьшилось содержание CNTF соответственно в 1,7; 1,5; 1,3 раза. Выявленные значимые изменения содержания цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) у женщин, больных эпилепсией, при различных типах течения заболевания после терапии цераксоном, возможно, свидетельствует о тенденции снижения дистрофических явлений в нейронах и астроцитарной глии и повышения потенциала выживания клеток мозга.

**Выводы.** Таким образом, повышение содержания в крови CNTF, обладающего свойством способствовать выживанию нейронов в условиях хронической и прогредиентной эпилептизации мозга, свидетельствует о нейрональной и нейроглиальной дистрофии, что может быть использовано с целью повышения эффективности диагностики эпилепсии у женщин. Изменения содержания цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) у женщин, больных эпилепсией, при различных типах течения заболевания после терапии цераксоном, возможно, указывает на тенденции снижения апоптоза нейронов и клеток астроцитарной глии и повышения потенциала их выживания, что делает его применение у женщин с эпилепсией в комплексной терапии целесообразным.

#### Пристатейный список литературы

1. Болдырев А. И. Эпилепсия у взрослых. – М.: Медицина, 1971. – 368 с.
2. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). – М.: МИА, 2002. – 416 с.
3. Савер Ж.Л. Цитиколин: новые сведения о перспективном лекарственном средстве, осуществляющем нейропротекцию и нейрорепарацию // Международный неврологический журнал. – 2010. – 1. – С.108-117.
4. Семакова Е.В., Овинова Т.В. Изменения цилиарного нейротрофического фактора у детей в отдаленном периоде перинатального поражения // Современные наукоемкие технологии. – 2005. – № 7 – С. 57-58.
5. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема. Иммуноиндокринная регуляция гомеостаза. – М.: Медицина, 2002. – 168 с.
6. Clark W. M., Wechsler L. R., Sabounjian L. A., Schwiderski U. E.; Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients // Neurology. 2001; 57: 1595-1602.

#### Рецензенты:

Слюсарь Т.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и восстановительной медицины ФПДО ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздравсоцразвития России, 170100, г. Тверь.

Чичановская Л.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нервных болезней с курсами медицинской генетики и нейрохирургии ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздравсоцразвития России, г. Тверь.