

ЗНАЧИМОСТЬ ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В ДИАГНОСТИКЕ ЛОКАЛЬНО ОБУСЛОВЛЕННОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Член-корреспондент РАМН СЕЛИВАНОВ Е. А., ЛОБЗИН С. В., ДЫСКИН Д. Е.,
КУЗНЕЦОВ А. М., ВАСИЛЕНКО А. В., АСЯМОВ К. В.

ФГУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии»,
ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования
Федерального агентства здравоохранения и социального обеспечения РФ»,
ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Селиванов Е. А., Лобзин С. В., Дыскин Д. Е., Кузнецов А. М., Василенко А. В., Асямов К. В. Значимость цитоморфологических изменений нейтрофильных гранулоцитов периферической крови в диагностике локально обусловленной эпилепсии // Мед. акад. журн. 2009. Т. 9. № 3. С. 74–77. ФГУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии», Санкт-Петербург, 193024, ул. 2-ая Советская, 16; ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства здравоохранения и социального обеспечения РФ», Санкт-Петербург, 193015, ул. Кировная, 41; ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, 6.

Клиническое, компьютерно-томографическое и цитоморфологическое исследования периферической крови были выполнены у 241 человека. В исследуемую группу вошли 102 больных с локально обусловленной симптоматической эпилепсией и 43 – с однократным неспровоцированным генерализованным судорожным эпилептическим припадком. Группу сравнения составили 61 пациент без эпилептических припадков в анамнезе. В контрольную группу были включены 35 практически здоровых лиц. При цитоморфологическом исследовании у больных исследуемой группы выявлены специфические изменения нейтрофильных гранулоцитов периферической крови. При сопоставлении результатов цитоморфологического и ЭЭГ-исследования у основной группы больных с ПРС эпилептической природы установлена достоверно более низкая частота встречаемости изменений при ЭЭГ по отношению к изменениям в лейкоцитах. Сравнительный анализ данных цитоморфологических исследований этих исследований. Структурные изменения поражений при МРТ показал большую степень соответствия результатов этих исследований. Структурные изменения НГ можно рассматривать как маркер, характерный для эпилепсии и других пароксизмальных расстройств сознания эпилептической природы, что представляется актуальным для разработки новых перспективных направлений их фармакотерапии.

Ключевые слова: локально обусловленная эпилепсия, клиническая и инструментальная диагностика, цитоморфологические исследования периферической крови.

Selivanov E. A., Lobzin S. V., Dyskin D. E., Kuznetsov A. M., Vasilenko A. V., Asyamov K. V. Importance cytomorphologic neutrophils changes of peripheral blood in diagnostics local epilepsy // Med. Acad. Journ. 2009. Vol. 9. № 3. P. 74–77. Russian Institute of Hematology, St. Petersburg; Medical Academy of Postgraduate Studies, St. Petersburg; Military Medical Academy, St. Petersburg.

Clinical, computerized-tomography and cytomorphologic studies of peripheral blood were carried out at 241 human. 102 patients with local epilepsy were entered into analysed group. 61 patients without epileptic seizures entered into comparative group. 35 practical healthy humans were included into the control group. At cytomorphologic study the definite changes of peripheral blood neutrophils in analysed group of patients with local epilepsy. Comparative analysis of results of the clinical, EEG and cytomorphologic studies in analysed group of patients with local epilepsy established, that changes at EEG were met more frequently. Large equivalent at comparative analysis of results of the MRI and cytomorphologic studies in analysed group of patients with local epilepsy was established. Structural neutrophils changes can be consider as specific marker for local epilepsy and other paroxysmal seizures of epileptical nature, that presents a new perspective diagnostic direction.

Key words: locally epilepsy, clinical and instrumental diagnostic, peripheral blood cytomorphologic studies.

В комплексной диагностике различных заболеваний нервной системы в последние годы все шире применяются цитологические исследования периферической крови. Благодаря им становится возможным выявление патологических изменений на клеточном и субклеточном уровне, что способствует совершенствованию диагностики таких заболеваний,

как рассеянный склероз, нервно-мышечные болезни, объемные патологические образования и многие другие болезни нервной системы [11, 13, 14].

Особый интерес представляет изучение изменений в нейтрофильных гранулоцитах (НГ), которые, по данным разных авторов, составляют от 48 до 78% общего числа лейкоцитов в периферической крови

(ПК). В норме в зрелом НГ ядро занимает до половины объема клетки и содержит обычно 2–4 сегмента. В ядре определяются глыбки хроматина, а в цитоплазме – специфические и азурофильные гранулы. Основными функциями этих форменных элементов ПК являются антибактериальная, антигипоксическая, гомеостатическая [1, 2, 3, 5].

Большинство исследований посвящено анализу количественных изменений НГ [4, 9, 10, 6, 12]. В то же время качественные их изменения при эпилепсии и других пароксизмальных расстройствах сознания (ПРС) эпилептической природы остаются практически не изученными и представлены лишь в единичных работах [8].

Целью исследования явилось сопоставление результатов цитоморфологического изучения состояния нейтрофильных гранулоцитов периферической крови с результатами клинко-электроэнцефалографического и нейровизуализационного исследований при локально обусловленной эпилепсии и других пароксизмальных расстройствах сознания эпилептической природы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Первая (исследуемая) группа включала 145 пациентов с ПРС эпилептической природы (102 больных с различными формами локально обусловленной эпилепсии и 43 – с однократным неспровоцированным генерализованным судорожным эпилептическим припадком), у которых диагноз был установлен или подтвержден на основании стандартного диагности-

ческого протокола. Последний включал углубленное клиническое обследование (установление характера и частоты эпилептических припадков, анамнеза и длительности заболевания, неврологического статуса), повторную ЭЭГ в покое и при функциональных нагрузках, структурную нейровизуализацию с помощью МРТ и в части случаев – при КТ. Поскольку основанием для постановки диагноза эпилепсии и назначения регулярной терапии антиэпилептическими препаратами (АЭП) в настоящее время принято считать наличие в анамнезе у больного не менее двух неспровоцированных эпилептических припадков, подобная терапия, в отличие от больных эпилепсией, не проводилась лицам с однократным неспровоцированным генерализованным судорожным припадком. Вторая группа (группа сравнения) включала 61 больного с различными заболеваниями нервной системы: демиелинизирующими, сосудистыми, болезнями периферической нервной системы, синкопальными состояниями. Необходимо особо отметить, что у всех больных этой группы, как на момент обследования, так и в анамнезе, отсутствовали эпилептические припадки. Наконец, контрольную группу составили 35 практически здоровых лиц также без эпилептических припадков в анамнезе (табл. 1).

Цитоморфологическое исследование НГ выполнено у всех обследованных пациентов и включало оценку состояния ядер и цитоплазмы клеток в мазках ПК. Полученные данные обрабатывались с помощью общепринятых методик стандартного статистического анализа.

Таблица 1

Распределение больных по группам и методам обследования

Группы больных	Методы исследования							
	Клиническое		ЭЭГ		МРТ или КТ		Цитоморфологическое	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1. Исследуемая группа	145	100	145	100	145	100	145	100
1.1. Локально обусловленная симптоматическая эпилепсия	102	100	102	100	102	100	102	100
1.2. Однократный неспровоцированный генерализованный судорожный эпилептический припадок	43	100	43	100	43	100	43	100
2. Группа сравнения	61	100	36	59,0	45	73,8	61	100
2.1. Рассеянный склероз	11	100	11	100	11	100	11	100
2.2. Дисциркуляторная энцефалопатия	19	100	11	57,9	18	94,7	19	100
2.3. Хронический дискогенный пояснично-крестцовый радикулит	22	100	5	22,7	7	31,8	22	100
2.4. Синкопальные состояния (рефлекторные, кардиогенные, ортостатические)	9	100	9	100	9	100	9	100
3. Контрольная группа	35	100	15	42,8	2	5,7	35	100
Итого	241	100	196	81,3	192	79,7	241	100

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При цитоморфологическом исследовании ПК у 138 (95,1%) больных исследуемой группы выявлены выраженные изменения ядер и цитоплазмы НГ, появившиеся непосредственно после эпилептического припадка и сохранявшиеся в дальнейшем практически без динамики в течение месяца как при различных формах локально обусловленной эпилепсии, так и у лиц с однократным неспровоцированным эпилептическим припадком. Выраженные изменения в ядрах НГ характеризовались следующими признаками: гиперсегментация ядер (до 7–8 сегментов), набухание кариоплазмы, высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, повышенное содержание хроматина в целом и увеличение толщины отдельных хроматиновых нитей (рис. 1).

Полученные данные позволили установить коэффициент соотношения НГ с изменениями ядер / НГ без изменений ядер, который зависел от частоты и сроков возникновения припадков. Данный коэффициент достоверно снижался при редких припадках, стойкой ремиссии, а также в период более 12 мес от последнего припадка.

Выраженные изменения в цитоплазме НГ характеризовались вакуолизацией и наличием токсигенной зернистости (рис. 2), которая обнаруживалась вне зависимости от наличия, характера и длительности терапии АЭП.

Графическая динамика частоты встречаемости и выраженности цитоморфологических изменений ядер и цитоплазмы НГ в соответствии с временным интервалом от последнего эпилептического припадка представлена на рис. 3.

Полученная графическая закономерность свидетельствует о том, что совокупность выраженных цитоморфологических изменений появляется после эпилептического припадка уже спустя 4–5 ч, достигает максимальных значений к концу 1-х сут и сохраняется в подобном виде в течение 3–4 нед. Как видно на графике, в сроки от 3–4 нед до 5–6 мес выраженность вышеуказанных изменений существенно уменьшается и представлена в основном в виде умеренной гиперсегментации ядер (до 4–5 сегментов) и незначительной токсигенной зернистости цитоплазмы, тогда как набухание кариоплазмы и повышенное содержание хроматина уже не наблюдаются. Наконец, в сроки от 5–6 мес до 1 года НГ характеризуются минимальными изменениями в виде незначительной токсигенной зернистости, а спустя 12 мес и более определяющейся лишь в единичных клетках.

Следует подчеркнуть, что совокупность выраженных изменений не обнаружена при цитоморфологическом исследовании ни в одном НГ у больных группы сравнения и лиц контрольной группы.



Рис. 1. Цитоморфологическая картина типично измененного ядра НГ в ранние сроки после эпилептического припадка

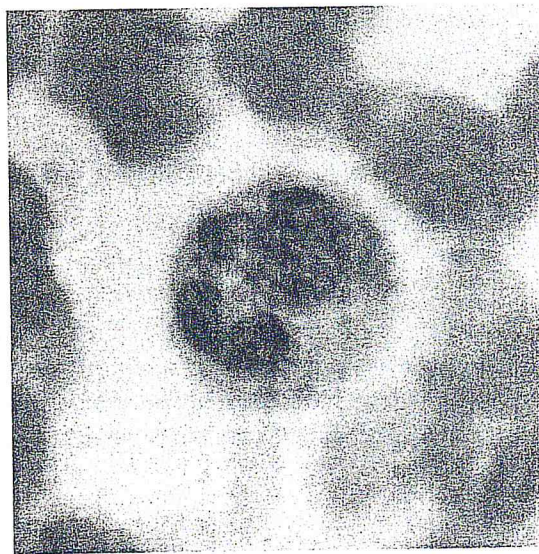


Рис. 2. Цитоморфологическая картина типично измененной цитоплазмы НГ в ранние сроки после эпилептического припадка

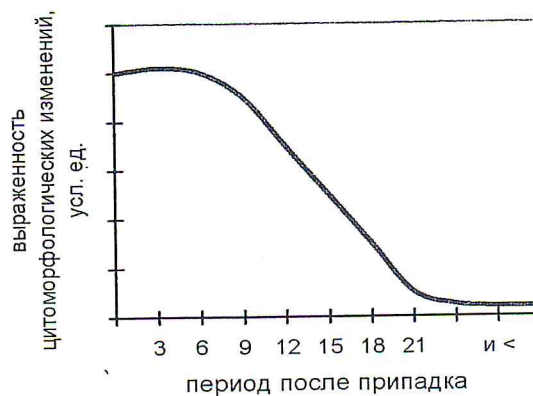


Рис. 3. Динамика частоты встречаемости и выраженности цитоморфологических изменений в НГ (в усл. единицах) соответственно различным срокам после эпилептического припадка

При сопоставлении результатов цитоморфологического и ЭЭГ-исследования у основной группы больных с ПРС эпилептической природы установлено достоверно более низкая частота встречаемости изменений при ЭЭГ (преимущественно в виде очаговой и генерализованной пароксизмальной активности) по отношению к изменениям в лейкоцитах. Сравнительный анализ данных цитоморфологических исследований НГ с наличием и характером структурных поражений при МРТ (наличие локализации и характер структурных поражений) показал большую степень соответствия результатов этих исследований.

Таким образом, цитоморфологическое изучение НГ периферической крови позволяет оптимизировать стандартный диагностический алгоритм локально обусловленной эпилепсии и может способствовать совершенствованию диагностики данного заболевания, поскольку выявленная совокупность изменений на клеточном уровне не характерна для других заболеваний нервной системы без эпилептических припадков и не встречается у здоровых лиц. Структурные изменения НГ можно рассматривать как маркер, характерный для эпилепсии и других пароксизмальных расстройств сознания эпилептической природы, что представляется актуальным для разработки новых перспективных направлений их фармакотерапии.

Литература

1. Абрамов М.Г. Гематологический атлас. М.: Медицина, 1979. 280 с.
2. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., Котовский Е.Ф. и др. Гистология. М.: Медицина, 1999. 744 с.
3. Гартнер Л.П., Хайатт Д.Л. Цветной атлас по гистологии. М.: Логосфера, 2008. 480 с.
4. Гусаров В.Г. Сравнительное клиничко-иммунологическое исследование больных эпилепсией различ-

- ного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1970. 21 с.
5. Кузник Б.И., Максимова О.Г. Общая гематология: гематология детского возраста. Ростов н/Д: Феникс, 2007. 573 с.
6. Лапина Е.Ю. Клинико-функциональные аспекты симптоматической эпилепсии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2007. 21 с.
7. Одинак М.М., Дыскин Д.Е. Эпилепсия. СПб., 1997. 233 с.
8. Одинак М.М., Лобзин С.В., Дыскин Д.Е. и др. Локально обусловленная эпилепсия: корреляция клиничко-электроэнцефалографического и нейровизуализационного исследований с цитоморфологическими изменениями в периферической крови // Тезисы докл. Всерос. научно-практ. конф. «Поленовские чтения». СПб., 2009.
9. Поздняков В.С. Регуляция некоторых гемодинамических показателей в различных стадиях эпилептического процесса: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1975. 22 с.
10. Худгариан М.В., Меграбян А.А. Эффект карбоната лития на лимфоциты при эпилепсии. // Журн. невропатол. психиатрии им. С.С. Корсакова. 1987. Т. 87 (6). С. 863–866.
11. Henkel K.A., Swenson C.S., Richardson B., Common R. Morphology, cytochemical staining and ultrastructural characteristics of reindeer (*Rangifer tarandus*) leukocytes // *Vet. Clin. Pathol.* 1999. Vol. 28 (1). P. 8–15.
12. Laad G., Miranda M.F. Eosinophilic leukemoid reaction associated with carbamazepine hypersensitivity // *Indian J. Dermatol. Venerol. Leprol.* 2005. Vol. 71 (1). P. 35–37.
13. Tomonori Nakazato, Morihiko Sagawa, Kenji Yamato et al. Myeloperoxidase Is a Key Regulator of Oxidative Stress – Mediated Apoptosis in Myeloid Leukemic Cells // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13. P. 5436–5445.
14. Tvedten H., Riihimaki M. Hypersegmentation of equine neutrofiles // *Vet. Clin. Pathol.* 2007. Vol. 36 (1). P. 4–5.