



**Диагностика клинико-нейроиммунологических  
нарушений у больных эпилепсией  
с синдромом энцефалопатии,  
их иммунокоррекция и лечение**

Методические рекомендации

Санкт-Петербург  
2010

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ  
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ РФ  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. В.М. БЕХТЕРЕВА

Утверждено к печати  
Решением Ученого Совета  
СПб НИИПНИ им. В.М. Бехтерева  
Протокол № 7 от 22.10.2009

**Диагностика клинико-нейроиммунологических  
нарушений у больных эпилепсией  
с синдромом энцефалопатии,  
их иммунокоррекция и лечение**

Методические рекомендации

Санкт-Петербург  
2010

УДК: (616.853:612.017)–07–08

Диагностика клинико-нейроиммунологических нарушений у больных эпилепсией с синдромом энцефалопатии, их иммунокоррекция и лечение: методические рекомендации / НИПНИ им. В.М. Бехтерева, авторы: С.А. Громов, Л.В. Липатова. — СПб., 2010. — 27 с.

В предлагаемом пособии для врачей обсуждаются клинико-нейровизуализационные и нейроиммунные особенности больных эпилепсией, отягощенной энцефалопатией, патогенетическая роль иммунного дисбаланса в формировании резистентных форм заболевания. Описаны клинико-иммунопатологические синдромы у больных эпилепсией с различными вариантами течения заболевания. Предлагаются доступные для практического врача схемы иммунокоррекции для лечения пациентов с клинически значимыми иммунопатологическими синдромами.

Методические рекомендации предназначены для врачей-неврологов, психиатров, нейрофизиологов, психологов.

Организация разработчик: Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Авторы: засл. деят. науки РФ, профессор С.А. Громов, вед. научн. сотр., канд. мед. наук Л.В. Липатова

© Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, 2010

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- Gal-C1 — галактоцереброзиды C1 типа  
Ig — иммуноглобулины  
LAT (leucocytes adhesion test) — реакция торможения адгезии лейкоцитов  
ААТ — аутоантитела  
АТ — антитела  
АЭП — антиэпилептические препараты  
ВИН — вторичная иммунологическая недостаточность  
ВПСП — возбуждающий постсинаптический потенциал  
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер  
ИАЛ — индекс адгезии лимфоцитов  
ИДС — иммунодефицитное состояние  
КЭ — контролируемая эпилепсия  
МемАГ — антиген нейрональных мембран  
МРТ — магнитно-резонансная томография  
НАГ — нейроспецифические антигены  
НАТ — нейроантитела  
НКЭ — неконтролируемая эпилепсия  
НСБ — нейроспецифический белок  
ОБМ — основной белок миелина  
ПА — пароксизмальная активность  
ЭОЭ — эпилепсия, отягощенная энцефалопатией  
СМЖ — спинномозговая жидкость  
ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы  
ЦНС — центральная нервная система  
ЭЭГ — электроэнцефалограмма

## ВВЕДЕНИЕ

Изучению патогенетических механизмов эпилепсии традиционно придается большое значение в связи с их полиморфизмом, отсутствием единых подходов к пониманию этиопатогенеза эпилептизации головного мозга, особенно на фоне органических заболеваний.

Фактором, способствующим возникновению эпилептических приступов, является наличие органических повреждений мозга, клинически проявляющихся в виде различных вариантов энцефалопатии. Проводимые в последние годы клинико-нейровизуализационные исследования и сопоставление полученных данных у пациентов с пароксизмальными расстройствами сознания свидетельствуют о тесной взаимосвязи функциональных и структурных нарушений, запускающих эпилептогенез.

Имеется предположение о возможной взаимосвязи органических изменений головного мозга с нарушением иммунного гомеостаза, дисбаланс которого причастен к интимным процессам эпилептогенеза. Долгие годы мозг рассматривался как «иммунологически привилегированный» орган. Однако в настоящее время имеются данные, свидетельствующие о том, что в основе многих нервно-психических заболеваний, включая эпилепсию, лежат иммунопатологические механизмы. Накоплены многочисленные данные, свидетельствующие о взаимосвязи эпилепсии с иммунологической дезорганизацией. Изучение иммунного статуса больных эпилепсией выявило наличие изменений в различных звеньях системы иммунитета, что позволило отнести этот вид патологии в группу иммунозависимых заболеваний, для которых характерно прогрессивное течение. Учитывая вышеизложенное, представляется целесообразным изучение иммунного статуса больных ЭОЭ для уточнения патогенетической значимости иммунного дисбаланса в формировании многообразия клинико-иммунопатологических синдромов и для составления индивидуальных иммунокоррекционных мероприятий с учетом выявленных нейроиммунных нарушений.

## **ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА**

### **Показания:**

1. Диагностика клинико-нейроиммунных нарушений у больных ЭОЭ.
2. Оценка степени тяжести патологического процесса и его динамики (патокинеза) у больных ЭОЭ.
3. Уточнение характера иммунопатологических синдромов с помощью лабораторной иммунодиагностики.
4. Составление индивидуальных иммунокорригирующих мероприятий с целью патогенетической терапии выявленных ИПС у больных ЭОЭ, позволяющей улучшить клинико-иммунный статус пациентов, сделать их более доступными для терапии базовыми АЭП и преодолеть фармако-резистентность.

**Противопоказания: нет.**

## **МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДА**

Препараты, зарегистрированные в «Регистре лекарственных средств России»:

- эубикор — пор. по 1,5 или 3 г в пакетах по 30 шт., рег. № 57941;
- линекс — капс. № 32 во флак., рег. № 50000124;
- хилак-форте — р-р во флак. по 30 мл и 100 мл, рег. № UA/1854/01/01;
- бифиформ — капс. № 30;
- полиоксидоний — табл. по 12 мг, амп. 6 мг, рег. № 96/302/4;
- ликопид — табл. 1 мг, № 10;
- иммуномакс. лиоф. пор. д/приг. р-ра в/м 200 ЕД; P001919/02-2002 09.12.02;
- гемодез — раствор для инфузий по 400 мл во флак. — ЛС-001636, 02.06.06;
- тималин — флак. 10 мг; рег. № 04/09/72;
- тимоген — 0,01% р-р для инъекций в амп. 1,0 мл, № 10;
- тактивин — 0,01% раствор (прозрачный, бесцветный) во флаконах по 1 мл;

- амиксин, субст.; бан. 500 г ; № 96/252/1;
- неовир, р-р для в/м введ. 125 мг/мл, № 95/124/1;
- полудан — флакон 100 ЕД (200 мкг), № ЛС-002204, 2006-11-03;
- иммуноглобулин человеческий — 10% р-р для инъекц. в амп. по 1,5 или 3 мл, по 10 шт. в упаковке;
- конвулекс — табл. 300, 500 мг, рег. № 011170;
- финлепсин-ретард — табл. ретард 200, 400 мг, рег. № 002853;
- депакин хроно — табл. п. о. дел. 500 мг, рег. № 006834;
- депакин энтерик — табл. раств. кишечн. 300 мг, рег. № 007244;
- трилептал — табл. ретард 150, 600 мг, рег. № 05199/01;
- бензонал — табл. 100 мг, рег. № 70/183/17;
- фенобарбитал — табл. 50, 100 мг, рег. № 70/730/61;
- дифенин (фенитоин) — табл. 0,117 г, рег. № 74/331/63;
- габапентин — капс. 100, 300, 400 мг, рег. № 001574/08;
- ламиктал — табл. 25, 50, 100 мг, рег. № 84057-84-1;
- лекозим — пор. диофил. для инъекц. 70 ед, рег. № 66/68/3;
- циклоферон — р-р для инъекц. 12,5%, амп. 2 мл, рег. № 95/211/5;
- кортексин — пор. лиофил. для инъекц. 10 мг, рег. № 99/136/14;
- триовит — капс., рег. № 011595/01;
- нейромультивит — табл. п. о., рег. № 009017;
- глицин — табл. субл. 0,1 г, рег. № 90/179/1.

Оборудование, используемое в работе и зарегистрированное в «Государственном реестре медицинских изделий»:

- Томограф магнитный резонансный «Иматон» (Россия–Франция), рег. № 94/271-73;
- Анализатор электрической активности мозга с топографическим картированием «Энцефалак-131-01» (Россия), рег. № 94/21-71;
- Центрифуга лабораторная ИЛ 1–3 (Россия), рег. № 95/311-149;
- Фотометр вертикальный медицинский «Сапфир Ф-002» (Россия), рег. № 92/135-136;
- Дозаторы пипеточные одноканальные с варьлируемым объемом (Россия), рег. № 93/199-209;
- Дозаторы пипеточные многоканальные с варьлируемым объемом (Россия), рег. № 93/199-210;
- Планшет иммунологический (Россия), рег. № 79/766-89;

- Планшеты полистироловые однократного применения для иммуноферментного анализа (96 лунок), (Россия), рег. № 86/1027-51;
- Пробирки для микропроб (Россия), рег. № 70/217-29;
- Посуда лабораторная полимерная одноразовая («Сарштадт», Германия), рег. № 91/201.
- Шкала оценки тяжести эпилептических припадков NHS-3 (Национальная Британская шкала), шкала общего клинического впечатления CGI (Clinical Global Improvement).
- Персональный компьютер класса IBM PC/AT 1486-DX4-100 и выше.
- Пакет прикладных программ «Statistica»® 5,0 (Бобриков В. П., 1998) и Microsoft Excel 2000 для статистической обработки в среде Windows®.

## **ОПИСАНИЕ МЕТОДА**

### **1. Клиника**

Для дебюта заболевания у большинства больных эпилепсией, отягощенной энцефалопатией, характерна полиэтиологичность (выявлена у 57,1% пациентов). Ведущими иницирующими заболеванием факторами являются черепно-мозговые травмы (31,6%), нейроинфекции и другие инфекционные заболевания (63,2%). Отягощенный эпилепсией наследственный анамнез отмечается у 6,1% больных эпилепсией. 72% больных эпилепсией отмечают, что были рождены в первых родах, причем у 34,6% этой группы диагностируются клинические варианты пре- и перинатальной энцефалопатии. Фебрильные судороги отмечаются у 11,2% больных эпилепсией.

В группе больных эпилепсией ведущей жалобой является наличие припадков, на втором месте — головных болей (63,3%), нарушений сна (47,9%), снижения когнитивных функций (36,7%) и аффективной неустойчивости (29,6%). Жалобы на головокружения предъявляют 12,2% больных, что требует обязательной дифференциальной диагностики между вестибулярной аурой в структуре парциального эпилептического припадка и проявлением другой неврологической патологии.

При объективном неврологическом исследовании у 13,3% больных выявляются разнообразные малые аномалии развития



(неправильный прикус, асимметрия костей черепа, лицевого скелета и др.), которые косвенно указывают на возможность малого дисэмбриогенеза мозга. Различные неврологические симптомы обнаруживаются у большинства больных, чаще всего они были немногочисленны, носят рассеянный двусторонний характер, а у 52,4% выявляются различные «ажурные» очаговые неврологические синдромы — негрубые нарушения черепно-мозговой иннервации (16,5%), пирамидная недостаточность (у 19,6%), иногда достигающая степени пареза, чувствительные расстройства (5,1%), нарушение координации (11,2%) в виде легкого мозжечкового (8,2%) и экстрапирамидного синдромов (3,1%), вегетативная дисфункция (вегетативно-сосудистая недостаточность и дистония, вегетативно-висцеральные кризы — 52%), нарушение высших мозговых функций в виде когнитивного дефицита различной степени выраженности (84,6%), нарушение аффекта (32,3%).

## **2. Диагностика**

### **2.1. МРТ, ЭЭГ**

МРТ-исследование выявляет у больных эпилепсией следующие патологические изменения головного мозга: наружную гидроцефалию в виде атрофических изменений субарахноидальных пространств (80,6%), диффузного характера у 57%, локального — у 43%; расширение внутренних ликворных пространств — у 64,2%, при этом чаще всего отмечается расширение боковых желудочков мозга (41,8%) и третьего желудочка (13,2%), увеличение четвертого желудочка и цистерн основания были отмечены в 5,1% и 4,1% случаев соответственно.

Очаговые изменения головного мозга обнаруживаются примерно у трети пациентов (27,5%): наиболее частой диагностической находкой являются внутримозговые кисты (у 13,2%), затем — диспластические и дегенеративные изменения вещества головного мозга (зоны лейкоареоза, демиелинизации, порэнцефалии, кальцификаты).

Аномалии развития ликворной системы (Mega cisterna magna, agenesia septum pellidum, cavum Vergae) и вещества головного мозга (Арнольда–Киари, Денди–Уокера) обнаруживаются у 14,2%, сосудистые мальформации — у 0,9%. Изменения

гиппокампа выявляются у 15,3%: глиоз — у 7,1% и атрофия — у 8,2%. У большинства больных ЭОЭ определяется сочетание различных структурно-морфологических церебральных патологических изменений.

У больных резистентной эпилепсией, в сравнении с курабельной формой заболевания, отмечены более выраженные патологические морфологические изменения головного мозга: внутренняя гидроцефалия — у 89,3% против 41% с контролируемой эпилепсией, причем в первом случае преобладает гидроцефалия умеренной и выраженной степени (57,4% и 8,5%), во втором — незначительной и средней степени (19,6% и 9,8% соответственно), атрофические изменения субарахноидальных пространств — у 93,6% и 68,6%, очаговые изменения головного мозга — у 34,0% и 15,7%, аномалии развития — у 21,2% и 13,7%, изменения гиппокампа — у 29,7% и 1,9% соответственно.

Диффузные нарушения биоэлектрической активности (БЭА) различной степени выраженности, свидетельствующие о неустойчивости функционального состояния коры головного мозга, регистрируются у всех больных эпилепсией. На фоне этих изменений выявляются очаговые нарушения БЭА в правом полушарии у 42,8%, в левом — 44,9% или в обоих полушариях — у 12,2%. В 74,5% наблюдений локальные изменения определяются в височной и прилегающих к ней областях. У 96,9% обнаруживаются пароксизмоподобные и пароксизмальные изменения, включая наличие специфической эпилептиформной активности. В спонтанной записи эти феномены отмечаются у 35,7%, при функциональных нагрузках (гипервентиляции, фотостимуляции) — у 61,2%. Совпадение очаговых нарушений ЭЭГ с фокусом пароксизмальных изменений обнаруживается у большинства больных эпилепсией — у 80 человек (81,6%). Пароксизмальная активность чаще выявляется в фоновой записи у больных с плохо контролируемыми припадками (в 53,2% случаев), по сравнению с хорошо курабельными (19,6%), процент выявления ПА повышается при проведении функциональных проб при ЭЭГ-исследовании до 74,5%. Локализация очаговых и пароксизмальных изменений по полушариям в двух группах практически не различается. При резистентной эпилепсии также чаще встречается мультифокальность (42,5% и 7,8%) и вторичная билатеральная синхронизация (ВБС) патологических изменений ЭЭГ (80,8% и 45,1%).

## 2.2. Иммунологическая диагностика

Забор крови для иммунологических исследований осуществляется у пациентов из локтевой вены утром натощак. Используется комплекс тестов 1–3 уровней (количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула, субпопуляции лим-фоцитов, фагоцитоз, иммуноглобулины, иммунные комплексы, иммуноферментный и иммунофлуоресцентный анализ).

Для клинико-иммунологических исследований больных применяются скрининговые и уточняющие методы иммуно-диагностики Ориентировочные тесты первого этапа включают:

1. Определение численности Т- и В-лимфоцитов в периферической крови (общего числа лимфоцитов, процентного и абсолютного числа зрелых Т-лимфоцитов —  $CD3^+$ , двух основных субпопуляций — хелперов  $CD4^+$  и киллеров-супрессоров  $CD8^+$ );
2. Измерение концентрации сывороточных иммуноглобулинов Ig M, Ig G, Ig A;
3. Исследование сенсибилизации лейкоцитов к нейроантигенам с использованием реакции торможения адгезии лейкоцитов (LAT — leucocytes adhesion test) в присутствии нейроспецифических антигенов;
4. Определение фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов (процент клеток-фагоцитов и средней способности каждого фагоцита к поглощению).

Микрометод теста торможения адгезии лейкоцитов (реакция торможения адгезии лейкоцитов — РТАЛ (LAT — leucocytes adhesion test) основан на прекращении адгезии сенсибилизированных лейкоцитов к пластиковым поверхностям в присутствии специфических антигенов. В лунки 60-луночного микропланшета фирмы «Медполимер» (Россия) вносили по 0,02 мл взвеси из пробирок, содержащих предварительно внесенные 0,5 мл среды 199 с 10% телячьей сывороткой и 0,1 мл раствора нейроспецифического антигена и 0,02 мл плазмы периферической гепаринизированной крови человека. Реакция ставилась в триплетах. В контрольных лунках раствор антигена заменялся соответствующим количеством среды. Планшеты инкубируют в эксикаторе при  $37^{\circ}\text{C}$  5%  $\text{CO}_2$  в течение 3 часов, после

чего планшеты переворачивают и помещают в эксикаторе в холодильник при  $t +4-6\text{ }^{\circ}\text{C}$  на 24 часа. Затем жидкость удаляют из планшетов вытряхиванием, а количество адгезированных клеток подсчитывают на микроскопе фирмы «Карл-Цейс-Йена» (Германия).

Рассчитывают индекс адгезии (ИА) как отношение среднего числа прилипших клеток в опытных лунках (содержащих раствор нейроспецифического антигена) к таковому в контрольных лунках. Индекс менее 0,7 расценивается как положительная реакция, индекс более 1,33 — как слабо положительная. В РТАЛ используются следующие нейроспецифические антигены: белок S-100 фирмы «Sigma» (США) — маркера клеток нейроглии и ядерных антигенов: 10 мкг/мл; антиген нейрональных мембран (НИИ экспериментальной медицины РАМН, Россия), по методу Куртенкова (1979) с модификацией В.И. Рятсепа с соавт. (1980): 10 мкг/мл; основной белок миелина фирмы «Sigma» (США): 10 мкг/мл; галактоцереброзиды С1 типа фирмы «Sigma» США): 10 мкг/мл.

Затем проводится второй, аналитический, этап оценки иммунного статуса по тестам, позволяющим определить функциональную активность Т- и В-лимфоцитов и их популяций, естественных киллеров, фагоцитов, спонтанной миграции и торможения лейкоцитов в присутствии ФГА, определение циркулирующих в крови иммунных комплексов.

Определение субпопуляций лимфоцитов с использованием моноклональных антител проводится с помощью метода цитометрии, непрямой иммунофлуоресценции, лимфотоксического теста. Для выполнения этих методов необходимы моноклональные антитела к дифференцировочным антигенам Т-лимфоцитов. С помощью поверхностных антигенных маркеров можно определить популяцию и субпопуляцию клеток, стадию их дифференцировки и активации. Наиболее доступный метод иммунофлуоресценции основан на способности моноантител фиксироваться на поверхности жизнеспособных клеток и позволяет выявить специфические антигенные детерминанты после дополнительной обработки лимфоцитов антииммуноглобулинами. Метод основан на применении антиглобулиновых конъюгатов, которые позволяют обнаружить участки связывания предварительно немеченых антител. Экспрессию мембранных маркеров на

лимфоцитах определяют к следующим детерминантам: CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>. Взвесь мононуклеарных клеток и моноклональных антител проходит стадии смешивания, инкубации при комнатной температуре, отмывания центрифугированием. Затем добавляли меченые антитела, инкубировали при 4 °С, вновь отмывали. Остаток после ресуспендирования наносится на предметное стекло и оставляется на 30 минут при комнатной температуре для осаждения клеток, наносится капля глицероля. На люминесцентном микроскопе в темном поле и при фазовом контрасте подсчитывается процент лимфоцитов со свечением на мембране относительно всех лимфоцитов.

*Определение количества В-клеток.* В основе методик лежит тот факт, что на поверхности В-лимфоцитов имеются рецепторы для Fc-фрагмента иммуноглобулинов, для третьего компонента комплемента (С3), для мышинных эритроцитов и иммуноглобулиновые детерминанты. Наиболее значимыми поверхностными маркерами В-лимфоцитов являются рецепторы CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>, определяемые с помощью МАТ методом проточной цитометрии. Определение количества В-клеток и степени их зрелости важно при первичных гуморальных иммунодефицитах, когда необходимо осуществить дифференциацию между агаммаглобулинемией с В- и без В-клеток.

Бактерицидное действие фагоцитирующих клеток определяется с помощью теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), основанного на способности восстановления поглощенного фагоцитом растворимого красителя нитросинего тетразолия в нерастворимый диформаза, который распределяется в цитоплазме или на поверхности фагоцитов в виде гранул, окрашенных в темно-синий цвет, под влиянием супероксиданиона, образующегося в НАДФ — Н-оксидазной реакции. Этот тест отражает степень активации кислородозависимых механизмов бактерицидной активности фагоцитирующих клеток. Наиболее доступен и прост цитохимический вариант теста по А.Н. Маянскому (1993). Другим методом оценки респираторного взрыва в фагоцитах является измерение спонтанной и индуцированной хемотроминесценции. НСТ-тест может быть также определен с помощью проточного цитометра. По информативности НСТ-тест превосходит все другие цитохимические методы оценки активности фагоцитирующих клеток. Оценивается спонтанный НСТ-

тест с интактными полиморфноядерными лейкоцитами, не подвергавшимися воздействию стимуляторов, и стимулированный. Используется метод спонтанного НСТ-теста при исследовании крови. Методика определения: к 50 мкл крови с гепарином прибавляют 20 мкл фосфатного буфера и 20 мкл раствора НСТ (окрашенная тест-система). Пробирки встряхивают и ставят на 30 минут в термостат при 37 °С. Затем делают мазки крови общепринятым способом, которые фиксируют в метаноле в течение 7–10 минут, промывают водой, высушивают и красят метиленовым зеленым 10 минут, снова промывают водой и просушивают. Учет результатов: под микроскопом, пользуясь иммерсионной системой, производят подсчет 200 нейтрофилов и определяют процент положительно реагирующих НСТ-клеток. В цитоплазме клеток, положительно реагирующих с НСТ, отмечается выпадение гранул формазана фиолетово-синего цвета. В цитоплазме отрицательно реагирующих с НСТ-клеток гранулы формазана отсутствуют.

При оценке результатов НСТ-теста подсчитывается процент клеток, содержащих массивные отложения формазана. В связи с трудностью определения критериев массивности считают все клетки, содержащие ясно видимые отложения формазана. Кроме того, оказывается целесообразным проведение полуколичественной оценки. По степени активности реакции все клетки делятся на четыре группы:

- 0 группа — нейтрофилы без гранул,
- 1-я группа — включали нейтрофилы, у которых гранулы формазана занимали 1/4–1/3 цитоплазмы (1-я степень активности),
- 2-я группа — нейтрофилы, у которых вся цитоплазма заполнена гранулами формазана, но имеются участки разряженности (2-я степень активности),
- 3-я группа — нейтрофилы, у которых цитоплазма вся заполнена гранулами формазана, которые порой перекрывают ядро, и клетка напоминает кляксу (3-я степень активности).

Показатели интенсивности НСТ-теста выражают в процентах и условных единицах. Закономерное изменение способности лейкоцитов восстанавливать НСТ в динамике, а также простота, доступность в проведении, высокая чувствительность, воспроизводимость и информативность полученных результатов позволи-

ли применить НСТ-тест как один из объективных методов исследования функциональной метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов.

Уровни сывороточных иммуноглобулинов определяют методами иммунопреципитации в геле по Mancini et al. (1970), в основе которых лежит радиальная иммунодиффузия в геле, содержащем моноспецифические сыворотки против иммуноглобулинов G, A, M. Уровни иммуноглобулинов рассчитывают после построения калибровочной кривой, отражающей зависимость между уровнем иммуноглобулинов и диаметром колец преципитации, и выражают в мг/мл.

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в крови исследуют методом спектрофотометрии сыворотки крови, обработанной полиэтиленгликолем (Белокриницкий Д.В., 1987). ЦИК являются результатом компенсаторной реакции антителообразования, направленной на элиминацию антигенов. Образование комплексов АГ–АТ провоцирует ряд патологических состояний, вызывает повреждение тканей различной степени тяжести.

## **2.3. Клинико-иммунопатологические синдромы у больных ЭОЭ**

### **2.3.1. Иммунологические нарушения**

У 96,9% больных ЭОЭ выявляется сенсibilизация иммунокомпетентных клеток к широкому спектру нейроспецифических антигенов — белку S-100, основному белку миелина, галактоцереброзидам С1 типа, антигену нейрональных мембран. Моносенсibilизация выявлена у 43,8% больных, два нейроантигена обнаружено у 32,6%, три — у 15,3%, все четыре исследуемых НАГ — у 5,1%.

Белок S-100 обнаруживается у 89,4%, ОБМ — у 46,3%, Gal–С1 типа выявляется у 41,0%, а позитивная реакция сенсibilизации иммуноцитов к мемАГ — только у 9,5%.

Для больных ЭОЭ характерно наличие олиго- и полинейросенсibilизации к белкам нейроглии (белку S-100, ОБМ), что в условиях фагоцитарной недостаточности является отражением деструктивного процесса в миелиновых волокнах, отвечающих за проведение нервного импульса, трофику нейронов и сбалансированный электролитный обмен.

Своеобразие нейроантигенного «пейзажа» у больных эпилепсией с различными вариантами течения заключается в следующем: белок S-100 выявляется у 86,0% и 93,3%, ОБМ — у 30% и 47,5%, Gal-C1 — у 32,0% и 51,1%, мембранозный антиген — у 10,0% пациентов с контролируемой эпилепсией против 8,9% — с резистентной.

В группе пациентов с хорошим контролем приступов отмечается менее выраженная аутонейросенсибилизация: у 3,9% больных они не обнаруживаются вовсе, а у большинства — только один НАГ. Три нейроантигена выявляются у 13,4% больных, четыре — у 1,9%. Для группы пациентов с резистентной эпилепсией характерно наличие олиго- и полисенсибилизации к нейроантигенам: два НАГ обнаруживаются у 36,2% больных, три НАГ — у 17,0%, у 8,5% больных — все четыре исследуемых антигена, что свидетельствует о большей напряженности аутоиммунных процессов и нарушении элиминации НАГ из кровеносного русла.

Лабораторно у больных с резистентной эпилепсией выявляется более высокая степень нейросенсибилизации к различным НАГ, преобладание поли- и олигосенсибилизации. В обеих группах ЭОЭ преобладали нейроантигены нейроглии — белок S-100 и основной белок миелина, но при НКЭ значительно чаще выявлялись и ядерные нейроантигены — галактоцереброзиды С1 типа и мембранозный антиген. Это свидетельствует о более выраженном деструктивном процессе при резистентной форме эпилепсии и нарушении процессов элиминации НАГ из кровеносного русла, что создает предпосылки для аутонейросенсибилизации.

При нарушении нормального функционирования астроцитов, шванновских клеток и олигодендроцитов страдают прежде всего тормозные процессы, что приводит к гипервозбудимости нейронов, являясь проявлением процесса эпилептизации нейронов. Средние показатели уровня сенсibilизации лимфоцитов к различным нейроантигенам, по данным РТАЛ, несколько меньше нижней границы нормы или находятся на ее границе, наибольшая сенсibilизация определяется к белкам нейроглии S-100 и ОБМ ( $0,66 \pm 0,02$  и  $0,68 \pm 0,02$  соответственно), что свидетельствует о преобладании деструктивного процесса в нейроглиальных элементах нервной ткани. Отмечена меньшая выражен-



ность аутоиммунных процессов по отношению к ядерным и мембранозным белкам.

Для иммунного статуса больных эпилепсией характерно снижение общего количества зрелых Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) и дисбаланс между субпопуляциями Т-клеток.

Количество Т-лимфоцитов класса  $CD3^+$  в группе эпилепсии было равно  $49,42 \pm 14,65\%$ , что составило  $89,8\%$  от показателей средней нормы, содержание  $CD4^+$  —  $75,6\%$ , количество цитотоксических лимфоцитов  $CD8^+$  —  $116,5\%$ ; отмечено изменение нормального соотношения субпопуляций лимфоцитов  $CD4^+/CD8^+$  — иммунорегуляторный индекс равен  $1,36 \pm 0,56$ , что составляет  $60,4\%$  средней нормы.

Установлено, что с накоплением нейроантигенов в кровеносном русле усиливается недостаточность как клеточного звена, так и гуморального. При олиго- и полисенсibilизации к нейроантигенам количество общих Т-лимфоцитов  $CD3^+$  было снижено в 1,4 раза в сравнении с группой НАГ-негативных или моносенсibilизированных к НАГ пациентов, при этом нарушается пропорция субпопуляций лимфоцитов  $CD4^+$  и  $CD8^+$ , снижается значение ИРИ до  $1,51 \pm 0,98$  и  $1,27 \pm 0,56$  соответственно. Фагоцитарный показатель РК НСТ-теста составил  $1,69 \pm 1,46$  и  $1,57 \pm 0,80$ , снижение этого коэффициента в сравниваемых группах происходило за счет супрессии резервной функции нейтрофилов — показатель стимулированного НСТ-теста был в 1,4 раза меньше во второй группе и составил  $41,3 \pm 10,61$  и  $29,51 \pm 17,95$  соответственно. Все основные показатели гуморального иммунитета ( $CD20^+$ , IgA, IgG, IgM) при малой сенсibilизации к НАГ были несколько выше, чем при олиго- и полисенсibilизации, и их значения превышали аналогичные показатели общей группы больных эпилепсией, что, по-видимому, отражает фазы защитного процесса: сначала его активация, а затем истощение процессов гуморальной защиты. Исключение составляли ЦИК: увеличение их числа и уменьшение количества сывороточных иммуноглобулинов, вероятно, связаны с переходом части Ig в комплексы «антиген–антитело».

Полученные данные свидетельствуют о том, что при резистентной форме эпилепсии более выражен деструктивный процесс в ЦНС, что подтверждается наличием большего количества неэлиминированных НАГ в кровеносном русле. Для обеих под-

групп характерно поражение нейроглиального звена, что подтверждается преобладанием белка S-100 и ОБМ в нейроантигенной картине. Аутоиммунная реакция сопровождается разрушением оболочек аксона и глиальных клеток, о чем свидетельствует гиперчувствительность лимфоцитов к белку S-100 и ОБМ, а также — повреждением наружных мембран миелина и олигодендроцитов, о чем свидетельствует наличие сенсibilизации лимфоцитов к галактоцереброзидному антигену и белку нейрональных мембран. Выявлены различия в группах больных эпилепсией с различным клиническим течением, носящие характер тенденции, не достигающей статистически значимых величин. В частности, у пациентов с менее курабельными формами эпилепсии определяется более высокий уровень сенсibilизации лимфоцитов к НАГ, что отражает наличие более выраженного деструктивного процесса в ЦНС и нарушение проницаемости ГЭБ.

Выявленные лабораторными методами отклонения каких-либо иммунологических показателей от средних нормативных единиц не являются достаточным обоснованием для постановки диагноза ИПС, наиболее частым проявлением которой является синдром вторичной иммунологической недостаточности (ВИН). Важное условие диагностики ВИН — ее клинические проявления.

### **2.3.2. Клинико-иммунопатологические синдромы**

Наиболее часто используемой в клинической иммунологии является классификация, разработанная сотрудниками МЗ РФ под руководством академика Р.В. Петрова. В соответствии с этой классификацией, выделяют инфекционный синдром (нарушение иммунного ответа, следствием чего являются рецидивирующие и хронические вирусные, бактериальные, паразитарные, грибковые заболевания), аллергический (специфически повышенная вторичная реакция иммунной системы на определенный антиген — аллерген), аутоиммунный (патологические состояния, при которых иммунная система начинает воспринимать «свое» — антигены собственных органов и тканей — как «чужое» и вырабатывать на них аутоантитела), иммунопролиферативный (опухоли иммунной системы вследствие нарушения про-

тивоопухолевого иммунитета, главным образом Т-клеточного надзора).

Долабораторная клиническая диагностика показала значительную распространенность признаков ВИН (80,6%) у больных ЭОЭ с превалированием инфекционного, затем — аллергического и аутоиммунного синдромов. Наиболее частым клиническим синдромом является инфекционный, который диагностируется у 80,6% больных эпилепсией (68,6% — при КЭ и 93,6% — НКЭ). Он представлен частыми ОРВИ (63,2%, в структуре инфекционного синдрома), затем — ЛОР-патологией (ангинами, хроническими тонзиллитами, гайморитами, этмоидитами, 35,7%), бронхо-легочными заболеваниями (13,2%), хроническими заболеваниями мочевыводящих путей (хронический пиелонефрит, цистит) — у 7,1%, и другими хроническими соматическими заболеваниями.

Следующим по частоте встречаемости является аутоиммунный синдром (у 43,8% при ЭОЭ, 33,3% — КЭ и 55,3% — НКЭ, соответственно). Он проявляется, главным образом, аллергическим и аутоиммунным синдромами. Первый характеризуется аллергическими реакциями на различные лекарственные, пищевые и бытовые вещества в виде крапивницы, нейродермитами, псориазом, атопическим дерматитом, поллинозами, в редких случаях — отеками Квинке; второй — эндокринопатиями, они отмечены у 18,4% пациентов (15,6% при КЭ и 21,2% при НКЭ). В структуре эндокринопатий можно выделить: 1) заболевания щитовидной железы (аутоиммунный тиреозит Хашимото, диффузное или очаговое поражение щитовидной железы с эутиреозом или нарушением функции); 2) нарушение углеводного обмена (снижение толерантности к глюкозе, сахарный диабет); 3) нарушение продукции половых гормонов, проявляющееся у женщин расстройством репродуктивной системы — дисгормональными нарушениями (повышением уровня пролактина, сопровождающимся галактореей, нарушением менструальной функции, синдромом поликистозных яичников со вторичным бесплодием и др.), у мужчин — нарушениями половой функции; 4) аутоиммунные заболеваниями опорно-двигательного аппарата (в единичных случаях — ревматоидный артрит и системная красная волчанка).

Полученные данные о распространенности эндокринных нарушений в группе больных эпилепсией с иммунопатологическими синдромами являются клиническим доказательством единства нейроиммуноэндокринной системы и подтверждает тот факт, что поломка одного звена этой системы в условиях дисрегуляторной патологии приводит к нарушениям других ее составляющих. У большинства больных отмечается сочетание ИПС инфекционного синдрома и АИС (75,5% — ЭОЭ, 60,7% — КЭ, 91,4% — НКЭ). Для труднокурабельной формы эпилепсии характерны атипичное течение (с невыраженной симптоматикой, наличием латентных и субклинических форм, затрудняющих диагностику), распространенность иммунодефицитных состояний.

Таким образом, комплексное клиническое, инструментальное, нейроиммунологическое обследование больных эпилепсией позволяет установить наличие у них деструктивного процесса в центральной нервной системе не только на уровне нейронов, о чем свидетельствует положительная реакция торможения лимфоцитов в присутствии мембранозных нейроантигенов и галактоцеллобозидов С первого типа в периферической крови, но и получить данные о наличии деструктивного процесса в белом веществе головного мозга, подтвержденного положительными тестами РТАЛ на ОБМ и белок S-100.

Процесс демиелинизации, сопровождающийся разрушением нейроглиальных структурных элементов ЦНС, может лежать в основе формирования нейрофизиологического синдрома вторичной билатеральной синхронизации и kindling-феномена, приводящего к эпилептизации головного мозга, и иммунологически может определяться раньше, чем существующими в настоящее время методами нейровизуализации головного мозга, что существенно расширяет общепринятые представления о патогенезе эпилепсии.

Вышесказанное объясняет причины формирования резистентных к терапии форм заболевания и неэффективности рутинной терапии, что диктует необходимость организации для них специальных лечебно-реабилитационных программ, в которых значительное место должны занять иммунотерапия и иммунореабилитация.

## 2.4. Лечение

Разработаны принципы иммунотерапии (ИТ) больных эпилепсией с нарушенной функцией иммунной системы, основанные на индивидуальности и комплексности с учетом патогенетических особенностей развития заболевания.

При проведении комплексной ИТ больным с нарушенной функцией иммунной системы основополагающими на всех этапах лечения иммунокорректорами являлись следующие положения: 1) постановка достоверного клинического диагноза и определение характера иммунной патологии с обязательным учетом сопутствующих заболеваний, применение традиционных базисных фармакологических средств, в частности антиэпилептических препаратов, проводилось в комплексе со специализированной патогенетической иммунокоррекцией; 2) индивидуальный подбор иммуностропных препаратов в зависимости от степени иммунных нарушений, причем стартовый препарат определялся врачом в соответствии с выявленными дефектами в системе иммунитета. Для больных с длительно протекающими и часто рецидивирующими иммунопатологическими процессами использовалось несколько иммуномодуляторов, имеющих различные клетки-мишени в иммунной системе; 3) последовательность и дозированность медикаментозной и немедикаментозной терапии. Оптимальным считалось сочетанное применение методов и сочетание препаратов, обладающих одной направленностью, но имеющих различные механизмы действия; 4) пролонгированность и цикличность проведения курсов иммунокоррекционных мероприятий. Количество циклов определяется степенью иммунных нарушений; 5) сроки начала иммунокоррекции — с момента установления иммунной патологии.

Тактика ИТ предусматривала использование совокупности средств и методов, направленных на достижение главной цели — восстановление нарушенных функций иммунной системы и, следовательно, улучшение здоровья и качества жизни больного. Применялись две стратегии иммунокоррекции — экстраиммунная и специфическая иммунная терапии, каждая из которых была дифференцированной, рациональной, последовательной и дозированной, не превышающей адаптационные способности больного. Задачей экстраиммунной терапии было восстановление иммунной системы опосредованно. Она была

направлена на снижение напряжения адаптационных и биохимических механизмов в организме за счет выведения вредных веществ и введения компонентов, необходимых для его нормального функционирования за счет снижения антигенной нагрузки на организм, выведения антигенов-аллергенов из организма, санации очагов хронической инфекции, неспецифической десенсибилизации, применения витаминов и микроэлементов, адаптогенов и биостимуляторов, восстановления функции желудочно-кишечного тракта. Задачей специфической иммунной терапии было воздействие на пораженные звенья иммунитета.

Классификация применяемых методов иммунокоррекции у исследуемой группы больных:

I. Неспецифическая иммунокоррекция — неспецифическая стимуляция эффекторных звеньев иммунной системы.

Ia. Повышение неспецифической резистентности организма (иммуно-макс, иммунофан, цитовир-3, вобензим, препараты эхинацеи, витаминно-минеральные комплексы).

Чаще всего нами использовался иммуномакс — кислый пептидогликан с молекулярной массой 1000–40000 кД. Иммунофармакологические механизмы действия препарата состоят в том, что иммуномакс усиливает защиту от инфекций, вызванных вирусами или бактериями, за счет активации циркулирующих моноцитов, которые через 2–4 часа после введения иммуномакса начинают секретировать цитокины: интерлейкин-8, интерлейкин-1 $\beta$  и фактор некроза опухолей альфа, нейтрофильные гранулоциты, а также за счет активации нейтрофильных гранулоцитов и тканевых макрофагов с усилением продукции бактерицидных субстанций, образования антител против чужеродных антигенов, растворимых и корпускулярных.

Это действие проявляется при введении иммуномакса различными путями: внутримышечно, внутривенно, перорально. Доза составляет 100–200 ЕД внутримышечно, один раз в день. Курс лечения — 6 инъекций в 1, 2, 3, 8, 9, 10 дни лечения.

Ib. Неспецифическая десенсибилизация (эубикор, гемодез, линекс).

Ic. Санация очагов хронической инфекции (антибиотики, антимикробные препараты).

Id. Восстановление микрофлоры кишечника (эубикор, линекс, хилак-форте, бифиформ).

II. Специфическая иммунокоррекция назначается после тщательного клинико-иммунологического обследования и лабораторного подтверждения иммунного дисбаланса. Подбор иммунотропных препаратов осуществляется индивидуально в соответствии с характером выявленных дефектов в системе иммунитета и степенью выраженности иммунных нарушений:

IIa. При поражении клеток моноцитарно-макрофагальной системы (ММС) применяется полиоксидоний, ликопад.

IIб. Коррекция тимусзависимого иммунодефицита проводилась Т-активиним, тималином, тимогеном, полиоксидонием. Полиоксидоний применялся внутримышечно, внутривенно (капельно), интраназально, сублингвально или в суппозиториях (ректально или интравагинально) в дозах 6–12 мг один раз в сутки ежедневно, через день, 2 раза или 1 раз в неделю общим курсом от 5 до 20 инъекций, или ректальных суппозиториях в зависимости от диагноза и тяжести основного заболевания. Способ назначения и доза выбирались в зависимости от массы тела, остроты и тяжести процесса: в дозе 0,1–0,15 мг/кг. При необходимости курс лечения повторяют через 3–4 месяца. Препарат назначался взрослым в дозах 6–12 мг внутримышечно или внутривенно (капельно) 1 раз в сутки ежедневно, или через день, или 1–2 раза в неделю.

При тяжелых формах лейкопений используются препараты гранулоцитарно-макрофагальных колониестимулирующих факторов: молгромастим (лейкомакс) 150, 300 и 400 мкг; филграстим (нейпоген) 300 и 480 мкг.

IIс. При нарушении гуморального звена иммунитета используется заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов: IgG-содержащими (сандоглобулином, октагамом, интраглобином, нормальным иммуноглобулином человека, биавеном), IgM-содержащими (пентаглобином). Заместительная терапия проводится в режиме насыщения. При нарушении синтеза  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов применялись индукторы интерферонов (амиксин, циклоферон, неовир, полудан); природные интерфероны (человеческий лейкоцитарный интерферон, эгиферон, лейкокинферон); рекомбинантные интерфероны (реаферон, роферон, виферон, реальдирон, интрон А, инрек), при недостаточном синтезе антител В-лимфоцитами применяются миелопид, полиоксидоний.

Ид. Специфическая десенсибилизация проводится пропротеном S-100, так как подавляющее большинство больных всех обследуемых групп было сенсibilизировано к нейроспецифическому белку S-100. Препарат Пропротен S-100 представляет собой смесь гомеопатических и аллопатических концентраций афинно очищенных антител к мозгоспецифическому белку S-100. Пропротен S-100 назначается в дозе 1–2 таблетки в сутки в течение 2–3 месяцев.

Пропротен S-100 способствует восстановлению межнейрональных интегративных связей головного мозга. Взаимодействуя с антигенами-мишенями, модифицируя или блокируя их функции, эти антитела способны модулировать регуляторные системы организма, сдерживать прогрессирование заболевания. Основные теоретические представления о благотворном действии пропротена S-100 на организм исходят из посылок, что аутоантитела и малые дозы экзогенно вводимых антител к ряду биологически активных структур (белки, эндогенные опиоиды, ферменты) участвуют в механизмах внутренней регуляции организма. Антитела рассматривались в качестве гуморального компонента биологической защиты организма, а также одного из звеньев системы внутренней регуляции. Основной рабочей дозой препарата являлась доза порядка  $0,3 \times 10^{12}$ , при которой проявляется стабильная фармакологическая активность, включающая ноотропный, тимовегетостабилизирующий и нормотимический эффекты.

Требования к результатам лечения: 1) купирование клинических проявлений иммунной недостаточности; 2) уменьшение частоты рецидивов заболевания; 3) нормализация или тенденция к нормализации исходно измененных показателей иммунитета.

В результаты ИК отмечаются отчетливые положительные сдвиги клинико-иммунного статуса больных ЭОЭ в виде редуцирования проявлений ВИН, ремиссии хронических инфекционных и аллергических заболеваний, нормализации эндокринной функции, улучшения параметров ИС — увеличения числа общих лимфоцитов и их субпопуляций — Т-хелперов и Т-супрессоров, при этом показатель иммунорегуляторного индекса достигает нижней границы нормы, состоятельным становится фагоцитоз. Активируется В-звено: увеличивается количество плазматических, сывороточных иммуноглобулинов А, G, М.



Большинство иммунных параметров становится сравнимым с показателями пациентов контрольной группы, а отдельные из них достигают значений средней нормы.

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА**

На клиническом материале, представленном 208 обследованными (98 — опыт, 110 — контроль), разработан и апробирован метод диагностики клиничко-нейроиммунных нарушений у больных эпилепсией, отягощенной энцефалопатией, позволяющий выявлять клинические и лабораторные иммунопатологические синдромы с оценкой нейроантигенного пейзажа и иммунного статуса, типа иммунного реагирования в условиях аутосенсбилизации к нейроспецифическим антигенам. Использование метода позволяет составлять индивидуальные иммунокоррекционные программы с учетом выявленных иммунопатологических синдромов для оптимизации базовой противосудорожной терапии и преодоления фармакорезистентности больных.

Предлагаемый метод улучшает диагностику эпилепсии у 97% больных, значительно повышая эффективность проводимого лечения (90%).

## СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Громов С.А. Эпилепсия: реабилитация больных, лечение / С.А. Громов, Н.Г. Незнанов, Л.В. Липатова. — Изд. СПб.: «ИИЦ ВМА», 2008. — 392 с.
2. Крыжановский Г.Н. Нейроиммунопатология: Руководство / Г.Н. Крыжановский, С.В. Магаева, С.В. Макаров, Р.И. Сепиашвили. — М.: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. — 438 с.
3. Корнева Е.А. Электрофизиологические феномены головного мозга при иммунных реакциях / Е.А. Корнева, В.А. Григорьев, В.М. Клименко, И.Д. Столяров. — Л.: Наука, 1990. — 148 с.
4. Липатова Л.В. Нейроиммунологические механизмы эпилепсии // Контролируемая эпилепсия / С.А. Громов / Л.В. Липатова. — СПб., 2004. — С. 46–88.
5. Магаева С.В. Иммунодефицитное состояние при экспериментальной патологии гиппокампа: автореф. дис. ... докт. мед. наук / С.В. Магаева. — М., 1979. — 48 с.
6. Малашхия Ю.А. Иммунный барьер мозга / Ю.А. Малашхия. — М.: Медицина, 1990. — 256 с.
7. Славянская Т.А. Основные принципы и методы иммунореабилитации у больных с нарушенной функцией иммунной системы: дис. ... докт. мед. наук / Т.А. Славянская. — 1999. — 325 с.
8. Сепиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы / Р.И. Сепиашвили. — М., Медицина — Здоровье, 2003. — 240 с.
9. Aarli J.A. Immunological aspects of neurological diseases / J.A. Aarli. — Basel, Karger, 1980. — 189 p.
10. Leibowitz S. Immunology of nervous system / S. Leibowitz, R.A. Hughes. — London, 1983. — 304 p.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА	5
МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДА	5
ОПИСАНИЕ МЕТОДА	7
1. Клиника	7
2. Диагностика	8
2.1. МРТ, ЭЭГ	8
2.2. Иммунологическая диагностика	10
2.3. Клинико-иммунопатологические синдромы у больных ЭОЭ	14
2.3.1. Иммунологические нарушения	14
2.3.2. Клинико-иммунопатологические синдромы	17
2.4. Лечение	20
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА	24
СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	25

Издательский центр Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева приглашает всех заинтересованных лиц воспользоваться следующими услугами:

- Оперативная печать авторефератов, брошюр, методических пособий, буклетов.
- Копировально-множительные работы.
- Издание монографий, сборников научных трудов, тезисов конференций малыми и средними тиражами.

Тел/факс: 365-20-80

Адрес: Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3, корп.6  
Издательский центр СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева

Подписано в печать 30.11.2009. Формат 60x84/16.

Отпечатано с готового оригинал-макета  
в типографии СПб НИПНИ им В.М. Бехтерева  
методом оперативной полиграфии.  
Заказ № 55/10. Тираж 100 экз.

---

Типография СПб НИПНИ им В.М. Бехтерева.  
192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева д. 3, тел. 365-20-80