

УДК 616.831.247+616.036.2(477.75)



ВОРОНОВА А.В.

Республиканская детская клиническая больница, г. Симферополь
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ И СТЕРОИДЫ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С РЕЗИСТЕНТНЫМИ ФОРМАМИ ЭПИЛЕПСИЙ (НАУЧНЫЙ ОБЗОР И ЛИЧНЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

Резюме. В научном обзоре представлены последние данные об иммунопатологии злокачественных форм эпилепсий у детей. На основании глубокого анализа современных литературных данных автор обосновывает роль гематоэнцефалического барьера и аутоиммунных реакций, происходящих в крови и ликворе, и их влияние на частоту приступов. Приводится таблица современных биомаркеров спинномозговой жидкости, играющих диагностическую и прогностическую роль в течении труднокурабельных форм эпилепсий у детей. На основе личных наблюдений автора обосновывается роль сочетанного применения противоэпилептических средств, внутривенного иммуноглобулина G и кортикостероидов, предотвращающих эпилептическую энцефалопатию у детей.

Ключевые слова: резистентные формы эпилепсии у детей, иммунопатология крови и ликвора, биомаркеры, кеппра, вальпроаты, внутривенный иммуноглобулин G, кортикостероиды.

Эпилепсия — хроническое неврологическое заболевание, характеризующееся повторяющимися приступами, часто сопровождаемое когнитивными расстройствами. Она является результатом разнообразных этиологических факторов (включая генетические, структурные, травматические, метаболические и др.), а в ряде случаев причина заболевания остается неизвестной [3, 61, 73]. В настоящее время нет универсального способа лечения эпилепсии. Окончательно не определены и механизмы, лежащие в основе ее резистентности [4, 13, 14, 16, 51, 54, 56]. В последние годы отмечается рост заболеваний нервной системы у детей, особенно раннего возраста, в том числе эпилепсии. В определенной степени это связано, с одной стороны, с улучшенной выявляемостью неврологической патологии, а с другой — с внедрением современных методик по выхаживанию детей с малым весом и преждевременно родившихся [76] и существенным увеличением числа детей с перинатальным

гипоксически-ишемическим поражением ЦНС [77]. Нами (Бунчук М.М., Номеровская А.А., Воронова А.В. МНЖ № 6, 2012) предпринята попытка проанализировать заболеваемость эпилепсией и распространенность эпилептических синдромов среди младенцев и детей в Республике Крым. Это было вызвано и тем обстоятельством, что в течение последних 5 лет отмечается рост частоты оформления пособия по эпилепсии у детей.

Успешное лечение труднокурабельных резистентных форм эпилепсии в детском возрасте сегодня связывается не только с применением новых противоэпилептических средств, но и с появлением новых взглядов на происхождение

Адрес для переписки с авторами:

Воронова Алина Вадимовна
perchinka1985@mail.ru

© Воронова А.В., 2014
© «Международный неврологический журнал», 2014
© Заславский А.Ю., 2014

ние заболевания, в частности на влияние иммунных, воспалительных реакций и состояние гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Именно в развитии труднокурабельных форм эпилепсии сегодня отводят особую роль функциям гематоэнцефалического барьера [6, 22, 25, 31, 82].

ГЭБ расположен в пределах уникального анатомического интерфейса («внутреннее лицо») и имеет функциональные разветвления ко всем частям мозга и клеткам крови [8, 66, 70]. Ранее ГЭБ считали фармакокинетическим препятствием для проникновения противоэпилептического средства в мозг, но сегодня становится все более очевидным, что поврежденный ГЭБ может способствовать уменьшению количества приступов [75]. Ряд исследователей связывают начало и окончание приступов именно с дисфункцией ГЭБ. Исследования показали, что ГЭБ в условиях многофакторного патологического процесса способствует изменению нормальной функции мозговых оболочек и нейроглии, тем самым готовя плацдарм для развития аутоиммунного воспаления мозга путем взаимодействия с эндотелиальными лейкоцитами, что и приводит к дефектному ангиогенезу и энергетическому дисбалансу [33, 37, 48, 52, 64, 75].

ГЭБ — микроанатомическая система капилляров — функционально связан с клетками головного мозга. ГЭБ способствует обмену крови в мозге и влияет на баланс питательных веществ и ксенобиотиков, что в конечном счете поддерживает оптимальную мозговую деятельность, необходимую для физиологической нейронной функции. Патология ГЭБ в основном и вытекает из дисфункции эндотелиальных клеток и астроцитов [5, 67, 70].

Благодаря уникальному местоположению ГЭБ становится наиболее восприимчивым как к мозговым, так и к внецеребральным патологическим воздействиям. Эпилепсия и возникает как эквивалент дисфункции ГЭБ. Как известно, симптоматические и резистентные к препарату эпилепсии этиологически связаны с определенными церебральными аномалиями (фокальная корковая дисплазия, микрогирия, полимикрогирия, туберозный склероз, мозговые неоплазмы, гиппокампальный склероз), при которых изменения морфологии ГЭБ играют ведущую роль. Данная гипотеза, связывающая повреждение ГЭБ с эпилептическими приступами, согласуется с нейрохирургическими исследованиями, которые показывают накопление альбумина в головном мозге у человека, страдающего эпилепсией [10, 24, 29].

В настоящее время выдвинуто множество гипотез, которые предполагают не только теоретическое понимание вопроса о лечении больных эпилепсией, но и нередко эмпирический подход к терапии при резистентных формах [62].

Длительное время исследование эпилепсии сосредоточивалось на изменении функции нейронов. Совокупность современных знаний все же позволяет постулировать, что патогенез эпилепсии связан не только с дисфункцией нейронов, глиальных клеток, но также с мозговыми сосудами и пришедшими из крови

лейкоцитами. Несмотря на мнение ряда авторов, что мозг — забарьерный орган и ГЭБ жестко регулирует проникновение элементов крови и лимфоотток, сегодня получены убедительные доказательства того, что ГЭБ участвует в иммунных реакциях, которые, в свою очередь, способствуют не только санации патогенных антигенных микроструктур, но и подавлению гипервозбудимости преимущественно моторных зон мозга [80, 81].

В то же время иммуногистохимические исследования, выполненные на материале биопсии головного мозга у больных с эпилепсией, показали, что различные типы клеток, включая микроглию, астроциты, нейроны, эндимальные клетки желудочков мозга, включаются в каскад воспаления, индуцируя приступы [37].

Патогенез эпилепсии, естественно, более сложен и включает в себя, как было сказано выше, каскад воспалительных и иммунных реакций, изменений клеток головного мозга, что и отражается на появлении биомаркеров в спинномозговой жидкости.

Предыдущие литературные предположения о роли иммунитета и воспалительных процессов при эпилепсии [1, 43, 58] и послужили основанием для эмпирического назначения младенцам и детям с эпилепсией адренокортикотропного гормона (АКТГ), обладающего антиконвульсантной активностью. Позже данный феномен и был доказан в ряде экспериментальных моделей эпилепсии на животных.

Благодаря открытию воспалительных маркеров и особенно аутоантител при эпилептических синдромах (особенно с неизвестной этиологией) и был проложен путь к новому иммунодепрессивному и иммуномодулирующему лечению [62, 73, 77]. Однако эти результаты вызвали к жизни много других вопросов: как классифицировать эти болезни, каковы отношения между антителами и клиническими фенотипами? Какова роль сыворотки и интратекальных антител? Положительна или отрицательна роль аутоантител в дальнейшем развитии оптимальных стратегий лечения эпилепсии? И все же при резистентных формах эпилепсии роль аутоиммунного воспаления стала очевидной [66, 71, 76, 82]. Польза кортикостероидов при эпилептических энцефалопатиях, таких как синдром Веста и эпилептический статус сна при синдроме Ландау — Клеффнера (CSWS), была очевидна. Однако факторы, способствующие тонкостям воспалительного процесса и клинической уместности биологических маркеров, остаются далеко не однозначными [1, 4, 46].

Сегодня анализ спинномозговой жидкости является неотъемлемой частью определения биомаркеров воспаления и классификации многоликих форм эпилепсии. Из-за непосредственной близости СМЖ к мозговой паренхиме она является источником биомаркеров, которые отражают физиологические и патологические процессы в пределах центральной нервной системы. Биомаркеры могут быть определены биохимическими, радиологическими или нейрофизиологическими методами. Они уточняют патологический процесс, подтверждают или исключают диагноз эпилепсии.

Определение основных биомаркеров прежде всего включает соотношение альбумина СМЖ/кровь. Показатели специфической иммунограммы крови и ликвора становятся базисными для выбора тактики терапии. Это не исключает роли и других клеток, уровня лактата, пирувата, калия, магния, включая IgG или IgM. Подобные биомаркеры в сочетании с ЭЭГ-мониторингом и МРТ используются и в целях исключения инфекции ЦНС или нейродегенеративных расстройств. Соотношение альбумина СМЖ/кровь используется для контроля ГЭБ. Гематоэнцефалический барьер становится дефектным при инфекционных и воспалительных заболеваниях, таких как бактериальный менингит и болезнь Лайма, но особенно сильно он повреждается при нейродегенеративных расстройствах, включая болезнь Краббе. При воспалительных процессах увеличение количества иммуноглобулинов происходит в пределах ЦНС, они могут быть обнаружены благодаря количественным показателям IgG и IgM или качественным исследованиям в системе иммуноблотинга (табл. 1).

Вместе с тем интерпретация результатов конкретного биомаркера особенно сложна у детей. Показатели уровня в СМЖ T-tau, P-tau, GFAP, A β и соотношение альбумина СМЖ/кровь, варьирует в зависимости от возраста, особенно в течение первого года жизни, включая нормальное развитие ЦНС. Следовательно, определение данных

биомаркеров и их повышение может быть сигналом к предупреждению различных психоневрологических заболеваний. Это выдвигает на первый план потребность в контроле для выявления подобных заболеваний в различных возрастных диапазонах [53, 66, 71, 75, 79].

В частности, у детей биомаркеры СМЖ, отражающие аксональную и нейронную патологию, могут использоваться для дифференциальной диагностики последствий болезни или ее прогрессирования, включая контроль за эффективностью новых методов лечения [46]. К сожалению, изменения в этих биомаркерах не всегда патогномичны для конкретной болезни. В связи с этим данные показатели используются нейрopedиатрами в специализированных центрах по ранней диагностике психоневрологических заболеваний у детей. Для современной нейронауки важно не только выявление новых биомаркеров, но и их конкретная диагностическая значимость [50, 52, 63, 68, 71, 74, 79, 80].

В итоге этих рассуждений возникает вопрос: как и чем лечить резистентные и разрушительные формы эпилепсии у детей? (Евтушенко С.К., 2000, 2012). Многие исследования и эмпирическое лечение указывают на положительное действие стероидов при лечении неврологических заболеваний.

Первый доклад о применении стероидов при эпилепсии датируется 1942 годом и основывается на более ранних на-

Таблица 1. Основные биомаркеры в спинномозговой жидкости при различных заболеваниях нервной системы (Choi J. et al., 2009 [14])

Биомаркер	Изменения	Механизм	Болезни
Количество лейкоцитов СМЖ	Увеличение	Инtrateкальный плеоцитоз	Инфекция, воспаление
Отношение альбумина (СМЖ/кровь)	Увеличение	Повреждения гематоэнцефалического барьера	Воспаление, лейкодистрофия, симптоматическая эпилепсия
Олигоклональные IgG в СМЖ или группы IgM	Увеличение	Выработка intrateкального иммуноглобулина	Инфекция, воспаление
Общее количество ТАУ в СМЖ	Увеличение	Дегенерация кортикальных аксонов	Нимана — Пика тип С, опухоли ЦНС, гидроцефалия, резистентные судороги
Фосфорилированный ТАУ в СМЖ	Увеличение	Нейрофибрилярные клубки	Нимана — Пика тип С, метаболический синдром
Амилоид A β	Увеличение	Амилоидный синдром	Синдром Дауна, Нимана — Пика
Умеренное нейровоспаление в СМЖ	Увеличение	Демиелинизация, дегенерация	Рассеянный склероз, лейкодистрофии, болезнь Лайма, аксональная полиневропатия, Charcot — Marie — Tooth 2E
Глиальный фибриллярный кислый белок в СМЖ	Увеличение	Астроцитоз, глиоз	Рассеянный склероз, болезнь Александра, острая лимфатическая лейкемия
Белок — S100 β	Увеличение	Астроцитоз	Синдром Дауна, резистентные эпилепсии
Нейронспецифическая энолаза	Увеличение	Нейрональное повреждение	Травма мозга, судороги, метаболические расстройства
Intrateкальный синтез IgG	Увеличение	Повышенная проницаемость ГЭБ	Аутоиммунное воспаление, демиелинизация, резистентная эпилепсия

блюдениях за больными с эпилепсией, спровоцированной повышенным потреблением воды и под контролем антидиуретического гормона (АДГ). Рабочей гипотезой было то, что дезоксикортизол оказывает воздействие, противоположное АДГ, и, таким образом, обладает противоэпилептическими свойствами. Лекарство было использовано у одного пациента и принесло положительный эффект. В 1950 году еще шесть пациентов принимали адренкортикотропный гормон (АКТГ) на том основании, что врачи искали лечение, которое бы продемонстрировало метаболический эффект, аналогичный кетогенной диете. Позднее ряд авторов сообщали об удачном использовании АКТГ, особенно при инфантильных спазмах у детей [14, 22, 36, 42].

Для лечения эпилепсии используют такие стероиды, как АКТГ, преднизолон и гидрокортизон. Как известно, АКТГ не стероид, а 39-аминокислотный полипептид, который вырабатывается в гипофизе. Его функция заключается в стимулировании выработки надпочечниками глюкокортикостероидов. Стероиды также оказывают противовоспалительное действие и подавляют иммунные механизмы. Однако их побочные эффекты не могут быть проигнорированы и существенно зависят от дозы и длительности использования [7]. Краткосрочные эффекты включают раздражительность, увеличение веса, гипертонию, нарушение толерантности к глюкозе, раздражение желудка, инфекции, синдром Кушинга, сонливость. Долгосрочные побочные эффекты продолжительной терапии вызывают остеопороз, ухудшение роста и угнетение функции надпочечников. Прежде чем принять решение о лечении стероидами, надо оценить степень риска и пользу их применения для больного в каждом индивидуальном случае. Но это терапия не отчаяния, а патогенетически обоснованная и необходимая именно при тяжелых формах эпилепсий у детей. Стероиды сегодня эффективно используются при лечении резистентных форм эпилепсии у детей, особенно этот эффект потенцируется патогенетически обоснованным выбором противоэпилептического препарата (ПЭП) и внутривенным введением иммуноглобулина G (Евтушенко С.К., 2000, 2013).

Благотворное влияние иммуноглобулина при лечении эпилепсии после эмпирических наблюдений первым предположил Д. Пешард в 1977 г., указав на уменьшение частоты и тяжести судорог у детей с эпилепсией. Этот опыт стал толчком к дальнейшим терапевтическим попыткам лечения Ig при труднокурабельных эпилепсиях. Сегодня в литературе приводятся данные о 19 сочетанных типах эпилепсии, при которых данная терапия весьма эффективна [47, 51, 57, 78, 80]. Как результат, у 52 % детей уменьшилось количество приступов и у 23 % наступила ремиссия. Эти дети в подавляющем большинстве случаев лечились внутривенными Ig (ВВИГ). Использование иммуноглобулина G в ассоциации со стероидами рекомендуется эпилептологами в качестве первой линии терапии при резистентных формах эпилепсий. Предложенная схема дозирования предусматривает начало с трех до пяти последовательных инфузий — 0,4 г/кг/день и

ежемесячную дозу — 0,4–2,0 г/кг, распределенные на 1–5 дней подряд. Хотя при других типах эпилепсии патогенетическая роль аутоиммунных механизмов менее ясна, все исследования с ВВИГ демонстрируют положительный эффект в значительной доле случаев фармакорезистентных эпилепсий, являясь экспериментальным доказательством той роли, которую играют воспалительные и иммунные механизмы в развитии эпилепсии.

В наших наблюдениях (40 детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет) с зарегистрированными резистентными первично- и вторично-генерализованными формами эпилепсии (а также с семейными труднокурабельными формами) на основании глубокого обследования (соматическое, ЭКГ, ЭхоКГ, расширенный анализ крови и ликвора, мочи, ЭЭГ, МРТ) была применена достаточно эффективная схема лечения подобных резистентных форм эпилепсии: кеппра (60 % совместно с вальпроатами) в сочетании с биовеном моно (в/в иммуноглобулин) в дозе 5–7 мл/кг в течение 5 дней + в/в дексаметазон в дозе 0,5–0,7 мг/кг с переходом на таблетированный прием.

Исследование проницаемости ГЭБ производилось бромкрезоловым методом на аппарате «Биохимический анализатор закрытого типа CJBAS INTEGRA 400+» (Roche diagnostics) с наборами реагентов производства Roche diagnostics, Швейцария. Иммуноглобулин G сыворотки крови, иммуноглобулин G и альбумин ликвора определялись методом иммунотурбидиметрического измерения (лаборатория ИНВХ им. В.К. Гусака НАМН Украины, г. Донецк).

Альбумин в сыворотке крови определяется методом с бромкрезоловым зеленым, отношения вычислялись по следующим формулам:

$$\text{альбуминовый индекс} = \frac{\text{альбумин СМЖ (мг/л)}}{\text{альбумин сыворотки (г/л)}};$$

$$\text{интратекальный синтез (продукция)} = \frac{\text{IgG СМЖ (мг/л)}}{\text{альбумин СМЖ (мг/л)}};$$

$$\text{IgG/альбуминовый индекс} =$$

$$= \frac{\text{IgG СМЖ (мг/л)} \times \text{альбумин сыворотки (г/л)}}{\text{IgG сыворотки (г/л)} \times \text{альбумин СМЖ (мг/л)}}.$$

Альбумин сыворотки — норма $42,50 \pm 4,30$ г/л; иммуноглобулин G сыворотки — норма $11,50 \pm 0,95$ г/л; иммуноглобулин G в ликворе — норма $17,60 \pm 1,75$ г/л; альбумин в ликворе — норма $125,0 \pm 13,6$ г/л; альбуминовый индекс — норма $3,50 \pm 0,08$; показатель интратекального синтеза — норма $0,070 \pm 0,003$; IgG/альбуминовый индекс — норма $0,11 \pm 0,07$.

Суммируя все вышесказанное, можно констатировать, что эпилепсия — это многофакторное заболевание с трудно определяемыми патогенетическими механизмами. При понимании сути заболевания с учетом современных данных по иммунопатологии мозга появилась возможность с успехом лечить и уменьшать количество приступов даже при самых тяжелых эпилептических синдромах и энцефалопатиях, включая их разрушительные формы.

Список литературы

1. Allan S.M., Tyrrell P.J., Rothwell N.J. Interleukin-1 and neuronal injury // *Nat. Rev. Immunol.* — 2005. — 5. — 629-640. doi: 10.1038/nri1664.
2. Armangue T., Petit-Pedrol M., Dalmau J. Autoimmune encephalitis in children // *J. Child Neurol.* — 2012. — 27. — 1460-1469. doi: 10.1177/0883073812448838.
3. Armangue T., Titulaer M.J., Malaga I., Bataller L., Gabi-londo I., Graus F. et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients // *J. Pediatr.* — 2013. — 162. — 850-856. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.10.011.
4. Aronica E., Boer K., van Vliet E.A., Redeker S., Baayen J.C., Spliet W.G. et al. Complement activation in experimental and human temporal lobe epilepsy // *Neurobiol. Dis.* — 2007. — 26. — 497-511. doi: 10.1016/j.nbd.2007.01.015.
5. Aronica E., Gorter J.A. Gene expression profile in temporal lobe epilepsy // *Neuroscientist.* — 2007. — 13. — 100-108. doi: 10.1177/1073858406295832.
6. Banks W.A., Erickson M.A. The blood-brain barrier and immune function and dysfunction // *Neurobiol. Dis.* — 2010. — 37. — 26-32. doi: 10.1016/j.nbd.2009.07.031.
7. Bauer J., Elger C.E., Hans V.H., Schramm J., Urbach H., Lassmann H. et al. Astrocytes are a specific immunological target in Rasmussen's encephalitis // *Ann. Neurol.* — 2007. — 62. — 67-80. doi: 10.1002/ana.21148.
8. Bezzi P., Domercq M., Brambilla L., Galli R., Schols D., De Clercq E. et al. CXCR4-activated astrocyte glutamate release via TNF α : amplification by microglia triggers neurotoxicity // *Nat. Neurosci.* — 2001. — 4. — 702-710. doi: 10.1038/89490.
9. Bien C.G., Urbach H., Schramm J., Soeder B.M., Becker A.J., Voltz R. et al. Limbic encephalitis as a precipitating event in adult-onset temporal lobe epilepsy // *Neurology.* — 2007. — 69. — 1236-1244. doi: 10.1212/01.wnl.0000276946.08412.ef.
10. Boer K., Jansen F., Nellist M., Redeker S., van den Ouweland A.M., Spliet W.G. et al. Aronica, Inflammatory processes in cortical tubers and subependymal giant cell tumors of tuberous sclerosis complex // *Epilepsy Res.* — 2008. — 78. — 7-21. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2007.10.002.
11. Castillo P., Woodruff B., Caselli R., Vernino S., Lucchinetti C., Swanson J. et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis // *Arch. Neurol.* — 2006. — 63. — 197-202. doi: 10.1001/archneur.63.2.197.
12. Chakravarty S., Herkenham M. Toll-like receptor 4 on non-hematopoietic cells sustains CNS inflammation during endotoxemia, independent of systemic cytokines // *J. Neurosci.* — 2005. — 25. — 1788-1796. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4268-04.2005.
13. Chiu S.S., Tse C.Y., Lau Y.L., Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures // *Pediatrics.* — 2001. — 108. — E63. doi: 10.1542/peds.108.4.e63.
14. Choi J., Nordli D.R.Jr., Alden T.D., DiPatri A.Jr., Laux L., Kelley K. et al. Cellular injury and neuroinflammation in children with chronic intractable epilepsy // *J. Neuroinflammation.* — 2009. — 6. — 38. doi: 10.1186/1742-2094-6-38.
15. Dalmau J. Status epilepticus due to paraneoplastic and nonparaneoplastic encephalitis // *Epilepsia.* — 2009. — 50 (Suppl. 12). — S58-S60. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02352.x.
16. Dalmau J., Gleichman A.J., Hughes E.G., Rossi J.E., Peng X., Lai M. et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies // *Lancet Neurol.* — 2008. — 7. — 1091-1098. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2.
17. Dalmau J., Rosenfeld M.R. Paraneoplastic syndromes of the CNS // *Lancet Neurol.* — 2008. — 7. — 327-340. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70060-7.
18. De Simoni M.G., Perego C., Ravizza T., Moneta D., Conti M., Marchesi F. et al. Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus // *Eur. J. Neurosci.* — 2000. — 12. — 2623-2633. doi: 10.1046/j.1460-9568.2000.00140.x.
19. Devinsky O. Effects of seizures on autonomic and cardiovascular function // *Epilepsy Curr.* — 2004. — 4 — 43-46. doi: 10.1111/j.1535-7597.2004.42001.x.
20. Dhote F., Peinnequin A., Carpentier P., Baille V., Delacour C., Foquin A. et al. Prolonged inflammatory gene response following soman-induced seizures in mice // *Toxicology.* — 2007. — 238. — 166-176. doi: 10.1016/j.tox.2007.05.032.
21. Dube C., Vezzani A., Behrens M., Bartfai T., Baram T.Z. Interleukin-1 β contributes to the generation of experimental febrile seizures // *Ann. Neurol.* — 2005. — 57. — 152-155. doi: 10.1002/ana.20358.
22. Engel J.Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology // *Epilepsia.* — 2001. — 42. — 796-803. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.10401.x.
23. Eriksson C., Tehranian R., Iverfeldt K., Winblad B., Schultzberg M. Increased expression of mRNA encoding interleukin-1 β and caspase-1, and the secreted isoform of interleukin-1 receptor antagonist in the rat brain following systemic kainic acid administration // *J. Neurosci. Res.* — 2000. — 60. — 266-279. doi: 10.1002/(SICI)1097-4547(20000415)60:2 < 266::AID-JNR16 > 3.0.CO;2-P.
24. Fabene P.F., Laudanna C., Constantin G. Leukocyte trafficking mechanisms in epilepsy // *Mol. Immunol.* — 2013. — 55. — 100-104. doi: 10.1016/j.molimm.2012.12.009.
25. Fabene P.F., Navarro Mora G., Martinello M., Rossi B., Merigo F., Ottoboni L. et al. A role for leukocyte-endothelial adhesion mechanisms in epilepsy // *Nat. Med.* — 2008. — 14. — 1377-1383. doi: 10.1038/nm.1878.
26. Ferguson A.R., Christensen R.N., Gensel J.C., Miller B.A., Sun F., Beattie E.C. et al. Cell death after spinal cord injury is exacerbated by rapid TNF α -induced trafficking of GluR2-lacking AMPARs to the plasma membrane // *J. Neurosci.* — 2008. — 28. — 11391-11400. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3708-08.2008.
27. Friedman A., Kaufer D., Heinemann U. Blood-brain barrier breakdown-inducing astrocytic transformation: novel targets for the prevention of epilepsy // *Epilepsy Res.* — 2009. — 85. — 142-149. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2009.03.005.
28. Gorter J.A., van Vliet E.A., Aronica E., Breit T., Rauerwerda H., Lopes da Silva F.H. Potential new antiepileptogenic targets indicated by microarray analysis in a rat model for temporal lobe epilepsy // *J. Neurosci.* — 2006. — 26. — 11083-11110. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2766-06.2006.
29. Greenwood J., Etienne-Manneville S., Adamson P., Couraud P.O. Lymphocyte migration into the central nervous system: implication of ICAM-1 signalling at the blood-brain barrier // *Vascul. Pharmacol.* — 2002. — 38. — 315-322. doi: 10.1016/S1537-1891(02)00199-4.
30. Holtman L., van Vliet E.A., Edelbroek P.M., Aronica E., Gorter J.A. Cox-2 inhibition can lead to adverse effects in a rat model

- for temporal lobe epilepsy // *Epilepsy Res.* — 2010. — 91. — 49-56. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.06.011.
31. Ivens S., Kaufer D., Flores L.P., Bechmann I., Zumsteg D., Tomkins O. et al. TGF-beta receptor-mediated albumin uptake into astrocytes is involved in neocortical epileptogenesis // *Brain.* — 2007. — 130. — 535-547. doi: 10.1093/brain/awl317.
32. Jones J.E., Austin J.K., Caplan R., Dunn D., Plioplys S., Salpekar J.A. Psychiatric disorders in children and adolescents who have epilepsy // *Pediatr. Rev.* — 2008. — 29. — e9-e14. doi: 10.1542/pir.29-2-e9.
33. Jung K.H., Chu K., Lee S.T., Kim J., Sinn D.I., Kim J.M. et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, inhibits the altered hippocampal neurogenesis with attenuation of spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus // *Neurobiol. Dis.* — 2006. — 23. — 237-246. doi: 10.1016/j.nbd.2006.02.016.
34. Kanemoto K., Kawasaki J., Yuasa S., Kumaki T., Tomohiro O., Kaji R. et al. Increased frequency of interleukin-1beta-511T allele in patients with temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis, and prolonged febrile convulsion // *Epilepsia.* — 2003. — 44. — 796-799. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.43302.x.
35. Kawada J., Kimura H., Ito Y., Hara S., Iriyama M., Yoshikawa T. et al. Systemic cytokine responses in patients with influenza-associated encephalopathy // *J. Infect. Dis.* — 2003. — 188. — 690-698. doi: 10.1086/377101.
36. Kivity S., Lerman P., Ariel R., Danziger Y., Mimouni M., Shinnar S. Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotropic hormone // *Epilepsia.* — 2004. — 45. — 255-262. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.30503.x.
37. Kulkarni S.K., Dhir A. Cyclooxygenase in epilepsy: from perception to application // *Drugs Today (Barc.)*. — 2009. — 45. — 135-154. doi: 10.1358/dot.2009.45.2.1322481.
38. Lee B., Dziema H., Lee K.H., Choi Y.S., Obrietan K. CRE-mediated transcription and COX-2 expression in the pilocarpine model of status epilepticus // *Neurobiol. Dis.* — 2007. — 25. — 80-91. doi: 10.1016/j.nbd.2006.08.015.
39. Ley K., Laudanna C., Cybulsky M.I., Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated // *Nat. Rev. Immunol.* — 2007. — 7. — 678-689. doi: 10.1038/nri2156.
40. Librizzi L., Ravizza T., Vezzani A., de Curtis M. Expression of IL-1 beta induced by epileptiform activity in the isolated guinea pig brain in vitro // *Epilepsia.* — 2010. — 51(Suppl. 4). — 18.
41. Librizzi L., Regondi M.C., Pastori C., Frigerio S., Frasoni C., de Curtis M. Expression of adhesion factors induced by epileptiform activity in the endothelium of the isolated guinea pig brain in vitro // *Epilepsia.* — 2007. — 48. — 743-751. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01047.x.
42. Mackay M.T., Weiss S.K., Adams-Webber T., Ashwal S., Stephens D., Ballaban-Gill K. et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society // *Neurology.* — 2004. — 62. — 1668-1681. doi: 10.1212/01.WNL.0000127773.72699.C8.
43. Mantegazza R., Bernasconi P., Baggi F., Spreafico R., Ragona F., Antozzi C. et al. Antibodies against GluR3 peptides are not specific for Rasmussen's encephalitis but are also present in epilepsy patients with severe, early onset disease and intractable seizures // *J. Neuroimmunol.* — 2002. — 131. — 179-185. doi: 10.1016/S0165-5728(02)00261-8.
44. Maroso M., Balosso S., Ravizza T., Liu J., Aronica E., Iyer A. M. et al. Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures // *Nat. Med.* — 2010. — 16. — 413-419. doi: 10.1038/nm.2127.
45. Masuyama T., Matsuo M., Ichimaru T., Ishii K., Tsuchiya K., Hamasaki Y. Possible contribution of interferon-alpha to febrile seizures in influenza // *Pediatr. Neurol.* — 2002. — 27. — 289-292. doi: 10.1016/S0887-8994(02)00452-6.
46. Oby E., Janigro D. The blood-brain barrier and epilepsy // *Epilepsia.* — 2006. — 47. — 1761-1774. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00817.x.
47. Pellock J.M. Understanding co-morbidities affecting children with epilepsy // *Neurology.* — 2004. — 62. — S17-S23. doi: 10.1212/WNL.62.5_suppl_2.S17.
48. Peltier D.C., Simms A., Farmer J.R., Miller D.J. Human neuronal cells possess functional cytoplasmic and TLR-mediated innate immune pathways influenced by phosphatidylinositol-3 kinase signaling // *J. Immunol.* — 2010. — 184. — 7010-7021. doi: 10.4049/jimmunol.0904133.
49. Polaschek N., Bankstahl M., Loscher W. The COX-2 inhibitor parecoxib is neuroprotective but not antiepileptogenic in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy // *Exp. Neurol.* — 2010. — 224. — 219-233. doi: 10.1016/j.expneurol.2010.03.014.
50. Ransohoff R.M., Kivisakk P., Kidd G. Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system // *Nat. Rev. Immunol.* — 2003. — 3. — 569-581. doi: 10.1038/nri1130.
51. Ravizza T., Gagliardi B., Noe F., Boer K., Aronica E., Vezzani A. Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy // *Neurobiol. Dis.* — 2008. — 29. — 142-160. doi: 10.1016/j.nbd.2007.08.012.
52. Ravizza T., Vezzani A. Status epilepticus induces time-dependent neuronal and astrocytic expression of interleukin-1 receptor type I in the rat limbic system // *Neuroscience.* — 2006. — 137. — 301-308. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.07.063.
53. Riazi K., Galic M.A., Pittman Q.J. Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: cytokines and brain excitability // *Epilepsy Res.* — 2010. — 89. — 34-42. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2009.09.004.
54. Rodgers K.M., Hutchinson M.R., Northcutt A., Maier S.F., Watkins L.R., Barth D.S. The cortical innate immune response increases local neuronal excitability leading to seizures // *Brain.* — 2009. — 132. — 2478-2486. doi: 10.1093/brain/awp177.
55. Schafers M., Sorkin L. 2008. Effect of cytokines on neuronal excitability // *Neurosci. Lett.* — 437. — 188-193. doi: 10.1016/j.neulet.2008.03.052.
56. Seiffert E., Dreier J.P., Ivens S., Bechmann I., Tomkins O., Heinemann U. et al. Lasting blood-brain barrier disruption induces epileptic focus in the rat somatosensory cortex // *J. Neurosci.* — 2004. — 24. — 7829-7836. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1751-04.2004.
57. Serrano G.E., Lelutiu N., Rojas A., Cochi S., Shaw R., Makinson C.D. et al. 2011. Ablation of cyclooxygenase-2 in forebrain neurons is neuroprotective and dampens brain inflammation after status epilepticus // *J. Neurosci.* — 31. — 14850-14860. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3922-11.2011.
58. Shlosberg D., Benifla M., Kaufer D., Friedman A. Blood-brain barrier breakdown as a therapeutic target in traumatic brain injury // *Nat. Rev. Neurol.* — 2010. — 6. — 393-403. doi: 10.1038/nrneuro.2010.74.
59. Sotgiu S., Murrighile M.R., Constantin G. Treatment of refractory epilepsy with natalizumab in a patient with multiple

- sclerosis // *Case report. BMC Neurol.* — 2010. — 10. — 84. doi: 10.1186/1471-2377-10-84.
60. Stellwagen D., Beattie E.C., Seo J.Y., Malenka R.C. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor- α // *J. Neurosci.* — 2005. — 25. — 3219-3228. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4486-04.2005.
61. Toscano C.D., Kingsley P.J., Marnett L.J., Bosetti F. NMDA-induced seizure intensity is enhanced in COX-2 deficient mice // *Neurotoxicology.* — 2008. — 29. — 1114-1120. doi: 10.1016/j.neuro.2008.08.008.
62. Turrin N.P., Rivest S. Innate immune reaction in response to seizures: implications for the neuropathology associated with epilepsy // *Neurobiol. Dis.* — 2004. — 16. — 321-334. doi: 10.1016/j.nbd.2004.03.010.
63. Van Gassen K.L., de Wit M., Koerkamp M.J., Rensen M.G., van Rijen P.C., Holstege F.C. et al. Possible role of the innate immunity in temporal lobe epilepsy // *Epilepsia.* — 2008. — 49. — 1055-1065. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01470.x.
64. Van Vliet E.A., da Costa Araujo S., Redeker S., van Schaik R., Aronica E., Gorter J.A. Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy // *Brain.* — 2007. — 130. — 521-534. doi: 10.1093/brain/awl318.
65. Vezzani A., Baram T.Z. New roles for interleukin-1 beta in the mechanisms of epilepsy // *Epilepsy Curr.* — 2007. — 7. — 45-50. doi: 10.1111/j.1535-7511.2007.00165.x.
66. Vezzani A., French J., Bartfai T., Baram T.Z. The role of inflammation in epilepsy // *Nat. Rev. Neurol.* — 2011a. — 7. — 31-40. doi: 10.1038/nrneurol.2010.178.
67. Vezzani A., Maroso M., Balosso S., Sanchez M.A., Bartfai T. IL-1 receptor/Toll-like receptor signaling in infection, inflammation, stress and neurodegeneration couples hyperexcitability and seizures // *Brain Behav. Immun.* — 2011b. — 25. — 1281-1289. doi: 10.1016/j.bbi.2011.03.018.
68. Vezzani A., Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence // *Epilepsia.* — 2005. — 46. — 1724-1743. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00298.x.
69. Vezzani A., Moneta D., Conti M., Richichi C., Ravizza T., De Luigi A. et al. Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2000. — 97. — 11534-11539. doi: 10.1073/pnas.190206797.
70. Vianello M., Bisson G., Dal Maschio M., Vassanelli S., Girardi S., Mucignat C. et al. Increased spontaneous activity of a network of hippocampal neurons in culture caused by suppression of inhibitory potentials mediated by anti-gad antibodies // *Autoimmunity.* — 2008. — 41. — 66-73. doi: 10.1080/08916930701619565.
71. Vincent A., Bien C.G. Anti-NMDA-receptor encephalitis: a cause of psychiatric, seizure, and movement disorders in young adults // *Lancet Neurol.* — 2008. — 7. — 1074-1075. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70225-4.
72. Vincent A., Irani S.R., Lang B. The growing recognition of immunotherapy-responsive seizure disorders with autoantibodies to specific neuronal proteins // *Curr. Opin. Neurol.* — 2010. — 23. — 144-150. doi: 10.1097/WCO.0b013e32833735fe.
73. Virta M., Hurme M., Helminen M. Increased frequency of interleukin-1beta (-511) allele 2 in febrile seizures // *Pediatr. Neurol.* — 2002. — 26. — 192-195. doi: 10.1016/S0887-8994(01)00380-0.
74. Viviani B., Bartesaghi S., Gardoni F., Vezzani A., Behrens M.M., Bartfai T. et al. Interleukin-1beta enhances NMDA receptor-mediated intracellular calcium increase through activation of the Src family of kinases // *J. Neurosci.* — 2003. — 23. — 8692-8700.
75. Viviani B., Gardoni F., Marinovich M. Cytokines and neuronal ion channels in health and disease // *Int. Rev. Neurobiol.* — 2007. — 82. — 247-263. doi: 10.1016/S0074-7742(07)82013-7.
76. Voutsinos-Porche B., Koning E., Kaplan H., Ferrandon A., Gueunounou M., Nehlig A. et al. Temporal patterns of the cerebral inflammatory response in the rat lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy // *Neurobiol. Dis.* — 2004. — 17. — 385-402. doi: 10.1016/j.nbd.2004.07.023.
77. Wang S., Cheng Q., Malik S., Yang J. Interleukin-1beta inhibits gamma-aminobutyric acid type A (GABA(A)) receptor current in cultured hippocampal neurons // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2000. — 292. — 497-504.
78. Watemala N., Greenstein D., Levine A. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: pediatric perspective // *J. Child Neurol.* — 2006. — 21. — 1-5. doi: 10.1177/08830738060210010201.
79. Watson R., Jiang Y., Bermudez I., Houlihan L., Clover L., McKnight K. et al. Absence of antibodies to glutamate receptor type 3 (GluR3) in Rasmussen encephalitis // *Neurology.* — 2004. — 63. — 43-50. doi: 10.1212/01.WNL.0000132651.66689.0F.
80. Wetherington J., Serrano G., Dingleline R. Astrocytes in the epileptic brain // *Neuron.* — 2008. — 58. — 168-178. doi: 10.1016/j.neuron.2008.04.002.
81. Yoshikawa K., Kita Y., Kishimoto K., Shimizu T. Profiling of eicosanoid production in the rat hippocampus during kainic acid-induced seizure: dual phase regulation and differential involvement of COX-1 and COX-2 // *J. Biol. Chem.* — 2006. — 281. — 14663-14669. doi: 10.1074/jbc.M511089200.
82. Zurolo E., Iyer A., Maroso M., Carbonell C., Anink J.J., Ravizza T. Activation of Toll-like receptor, RAGE and HMGB1 signalling in malformations of cortical development // *Brain.* — 2011. — 134. — 1015-1032. doi: 10.1093/brain/awr032.

Получено 10.02.14 ■

Воронова А.В.

Республіканська дитяча клінічна лікарня, м. Сімферополь
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

ІМУНОГЛОБУЛІНИ І СТЕРОЇДИ В ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ ІЗ РЕЗИСТЕНТНИМИ ФОРМАМИ ЕПІЛЕПСІЇ (НАУКОВИЙ ОГЛЯД ТА ОСОБИСТІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

Резюме. У науковому огляді наведені останні дані про імунопатологію злоякісних форм епілепсії в дітей. На підставі глибокого аналізу, сучасних літературних даних автор обґрунтовує роль гематоенцефалічного бар'єру й автоімунних реакцій, що відбуваються в крові й лікворі, а також їх вплив

на частоту нападів. Наводиться таблиця сучасних біомаркерів спинномозкової рідини, що відіграють діагностичну та прогностичну роль у перебігу тяжкокурабельних форм епілепсії у дітей. На основі особистих спостережень автора обґрунтовується роль поєднаного застосування

протиепілептичних засобів, внутрішньовенного імуноглобуліну G і кортикостероїдів, що запобігають епілептичній енцефалопатії в дітей.

Ключові слова: резистентні форми епілепсії в дітей, імунопатологія крові та ліквору, біомаркери, кепра, вальпроати, внутрішньовенний імуноглобулін G, кортикостероїди.

Voronova A.V.

Republican Children's Clinical Hospital, Simferopol

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

IMMUNOGLOBULINS AND STEROIDS IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH REFRACTORY EPILEPSY (SCIENTIFIC REVIEW AND PERSONAL OBSERVATIONS)

Summary. The scientific review presents the latest data on immunopathology of malignant forms of epilepsy in children. On the basis of in-depth analysis of current literature data the author substantiates the role of blood-brain barrier and autoimmune reactions in the blood and cerebrospinal fluid, and their influence on the frequency of attacks. A table with current cerebrospinal fluid biomarkers playing diagnostic and prognostic role in the course of hard to treat forms

of epilepsy in children is given. Based on personal observations, the author substantiates the role of combined use of antiepileptic drugs, intravenous immunoglobulin G and corticosteroids to prevent epileptic encephalopathy in children.

Key words: refractory epilepsy in children, immunopathology of blood and cerebrospinal fluid, biomarkers, Keppra, valproates, intravenous immunoglobulin G, corticosteroids.

Автор статті благодарит научного руководителя данной работы проф. С.К. Евтушенко, доцента кафедры детской и общей неврологии ДонНМУ им. М. Горького к.м.н. А.А. Омеляненко, а также заведующую неврологическим отделением ОДКБ Л.М. Прохорову и врачей-ординаторов Донецкого областного детского противосудорожного центра при ОДКБ И.Н. Голубеву и к.м.н. М.А. Москаленко за постоянную помощь в проведении данного научного исследования. Особую благодарность автор приносит заведующей неврологическим отделением РДКБ Республики Крым А.А. Номеровской, а также проф. А.М. Гнилорыбову — руководителю иммунологической лаборатории ИНВХ им. В.К. Гусака НАМН Украины (г. Донецк).