

Глюкокортикоидная терапия и плазмаферез при симптоматических фокальных эпилепсиях у детей

С.Р. Болдырева

Glucocorticoid therapy and plasmapheresis in children with symptomatic focal epilepsies

S.R. Boldyreva

Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург

С целью оценки эффективности иммуномодулирующей терапии при фармакорезистентных парциальных эпилепсиях было предпринято пилотное ретроспективное наблюдательное неконтролируемое исследование, основанное на реальной клинической практике. В исследование включены 49 больных в возрасте от 4 до 16 лет с фармакорезистентными парциальными эпилепсиями. Частота приступов колебалась от 30 до 200 в день. Ни у одного пациента не было клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о воспалительных или иммунопатологических заболеваниях. Преднизолон получали 37 пациентов, сеансы плазмафереза — 12 пациентов. Представлены результаты проведенного лечения при длительности наблюдения до 8 лет.

Ключевые слова: эпилепсия, иммуномодулирующая терапия, плазмаферез, преднизолон.

A pilot retrospective observational uncontrolled study based on real clinical practice was undertaken to evaluate the efficiency of immunomodulatory therapy for pharmacoresistant partial epilepsies. The study enrolled 49 patients aged 4 to 16 years with pharmacoresistant partial epilepsies. Daily seizure rates ranged from 30 to 200. None of the patients had any clinical and laboratory evidence of inflammatory and immunopathological diseases. Thirty-seven received prednisolone and 12 patients had plasmapheresis sessions. The results of the performed treatment during an 8-year follow-up period are given.

Key words: epilepsy, immunomodulatory therapy, plasmapheresis, prednisolone.

Воспалительные и иммунные реакции описаны при эпилепсии в экспериментальной модели и в клинической практике. Различные инфекционные и аутоиммунные заболевания проявляются эпилептическими припадками [1]. Иммуноглобулины, стероиды и АКТГ с успехом применяются при фармакорезистентных эпилепсиях у детей, не связанных напрямую с воспалительными заболеваниями [2, 3]. Медиаторы воспаления обладают проконвульсивными свойствами. Припадки, или эпилептический статус, вызванные химическими агентами или электростимуляцией, повышают уровень провоспалительных цитокинов [4]. Активирующий эффект цитокинов является дозозависимым — низкие дозы могут усиливать активацию, а высокие — напротив, оказывать нейропротекторное действие [5]. При системной воспалительной реакции, вызванной введением липополисахаридного комплекса, увеличиваются тяжесть экспериментальных припадков и повреждения головного мозга [6, 7].

Роль воспаления как причинного фактора в эпилептогенезе у человека исследована недостаточно.

Показано, что ассоциация длительных фебрильных судорог и височной эпилепсии со склерозом гиппокампа сочетается с полиморфизмом гена промотора интерлейкина-1 β в японской популяции [8], что, однако, не нашло подтверждения в европейской [2]. При активном течении эпилепсии выявлены различные изменения гуморальных факторов иммунитета и уровня факторов воспаления — антител, цитокинов, иммунных комплексов, различных классов иммуноглобулинов, системы комплемента, лимфоцитарных фракций и др. [9–15].

Хорошо известна связь эпилепсии с коллагенозами (системная красная волчанка, тиреоидит Hashimoto, синдром Goodpasture, болезнь Behçet'a), где роль аутоиммунных механизмов несомненна [1]. Наиболее часто эпилепсия ассоциируется с системной красной волчанкой, при которой частота эпилептических приступов составляет 10–20%. Припадки могут быть первым симптомом заболевания: в 5–10% случаев приступы отмечаются за несколько лет до появления других симптомов. Это может объясняться тем, что длительный прием антиэпилептических препаратов ароматической структуры способен приводить к развитию иммунопатологического процесса. В то же время эпилепсия и системная красная волчанка могут быть проявлениями генетической пред-

© С.Р. Болдырева, 2011

Ros Vestn Perinatol Pediat 2011; 1:85–89

Адрес для корреспонденции: Болдырева Софья Рэмовна — к.м.н., врач-эпилептолог детской городской больницы № 1
198205 Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14

расположенности к извращенной иммунной и воспалительной реакции [1]. Такое течение иллюстрирует следующий клинический пример. У пациентки генерализованный судорожный приступ впервые возник в 14 лет после ночной дискотеки. В дальнейшем приступы отмечались 1 раз в 2–3 мес, главным образом после интеркуррентных заболеваний. Был назначен депакин (препарат неароматической структуры). В возрасте 17 лет выявлена системная красная волчанка. На фоне приема циклофосфана и преднизолона припадки прекратились при неизменной дозе антиэпилептического препарата (катамнез 5 лет).

При ряде эпилептических синдромов (синдром Расмуссена, лимбический энцефалит, эпилепсия-гемиплегия, посттравматическая эпилепсия с поздним началом) аутоиммунные процессы несомненны. Лимбический энцефалит характеризуется резистентной мезиальной височной эпилепсией. Это заболевание может быть обусловлено различными аутоиммунными механизмами; оно может являться как паранеопластической реакцией, так и наблюдаться при аутоиммунных заболеваниях и при реакции трансплантат против хозяина [16, 17]. Наличие различных причин лимбического энцефалита у одного больного иллюстрирует следующий клинический случай.

Больной Н. заболел весной 2003 г. в возрасте 14 лет, когда впервые появились сложные парциальные приступы с эпигастральной аурой, ороалиментарными автоматизмами, кистевыми автоматизмами в правой руке и дистонической установкой левой руки. Начата терапия карбамазепином, на фоне чего отмечались «летучие» артриты и сыпь, которые были расценены как аллергическая реакция на препарат. При смене препаратов данные проявления то возникали, то исчезали, несмотря на отрицательную реакцию дегрануляции тучных клеток со всей линейкой антиэпилептических средств. К концу мая 2003 г отмечено угасание общей иммунопатологической реакции и исчезновение приступов, но в это время был выявлен острый лимфобластный лейкоз. На протяжении всего периода химиотерапии лейкоза припадков не было. После неродственной трансплантации костного мозга на фоне выраженной реакции трансплантат против хозяина наблюдалось возобновление резистентных приступов (но уже с противоположной латерализацией очага).

Возможно, иммунопатологические процессы играют роль и при других формах эпилепсии, без признаков воспалительной реакции. Исследования, проведенные в последнее время, показали, что анти-GluR3 антитела не являются специфичными для синдрома Расмуссена, их высокий титр отмечается также при катастрофической эпилепсии раннего детского возраста и фокальной эпилепсии с ранним началом, не обусловленной воспалительным процессом. Возможно, их наличие обусловлено частотой приступов [18]. Антикардиолипидные антитела, антинуCLEAR-

ные антитела, анти-B2-гликопротеиновые антитела и другие иммунные сдвиги выявлены у больных эпилепсией — как у взрослых, так и у детей [19]. При резистентных эпилепсиях описан эффект назначения глюкокортикоидов [2, 3, 9] и эфферентной терапии — гемосорбции [20]. Данных об эффективности плазмафереза в отношении преодоления резистентности при эпилепсии в доступной литературе найти не удалось. Однако на практике этот метод используется для преодоления резистентности к антипсихотическим препаратам и в некоторых клиниках при эпилепсии (Айвазян С. О., персональное сообщение).

Целью настоящего пилотного исследования являлась оценка эффективности плазмафереза и гормонотерапии при фармакорезистентных парциальных эпилепсиях у детей в условиях клинической практики.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности плазмафереза и гормонотерапии проведена у 49 пациентов в возрасте от 4 до 16 лет ($10,0 \pm 4,8$ года) с симптоматическими и криптогенными парциальными эпилепсиями. У всех больных отмечались резистентные к антиэпилептическим препаратам частые приступы — от 30 до 200 в день ($86,5 \pm 15,4$), которые в значительной степени снижали качество жизни пациентов. Примерно в половине случаев (21 пациент) имелся неврологический дефицит и/или интеллектуальное снижение (25 пациентов). У 42 из 49 больных были обнаружены структурные изменения на магнитно-резонансной томограмме (МРТ): у 33 — пороки развития, у 9 — исход неонатальных ишемических поражений. У всех пациентов не было клинических и лабораторных признаков воспалительного или иммунопатологического процесса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Плазмаферез

Плазмаферез был проведен у 12 пациентов. Временное купирование приступов (2–8 мес) отмечено в 7 случаях. При рецидиве приступов повторный курс был эффективен у всех пациентов. Уменьшение частоты приступов не менее чем на 50% с возможностью сокращения объема антиэпилептической терапии отмечено в 3 случаях. Эффекта не наблюдалось у 1 больного. В 1 случае была достигнута стойкая ремиссия в течение 6 лет.

Наиболее частый эффект плазмафереза — временное купирование приступов — иллюстрирует следующий клинический пример. Ребенок Д. болен с возраста 1 мес (декабрь 2002 г.), когда появились сложные парциальные серийные приступы частотой до 15 в день. При назначении вальпроатов в течение

10 дней приступы прекратились, затем они возобновились. При попытке наращивания доз вальпроатов наблюдалась гиперферментемия. Назначен топирамат, на его фоне в течение 4 мес (август — ноябрь 2003 г.) приступов не отмечалось, но сохранялась практически постоянная эпилептиформная активность на ЭЭГ в левой височной области. С этого времени появилась значительная задержка в психомоторном и психоречевом развитии.

В январе 2004 г. произошел рецидив припадков при неизменной терапии. Попытки введения других препаратов (карбамазепин, вальпроаты, ламотриджин, леветирацетам, клоназепам, барбитураты) приводили к выраженному угнетению ЦНС без положительного эффекта в отношении приступов. С мая 2005 г. — частые серийные сложные парциальные приступы, до 50 в сутки. Появилась атаксия, ребенок стал терять навыки. Попытки увеличения доз препарата и/или введения дополнительных лекарственных средств — без эффекта.

В ноябре 2005 г. принято решение о проведении плазмафереза как «терапии отчаяния». Приступы прекратились после 4-го сеанса, ЭЭГ нормализовалась после 5-го сеанса (рис. 1). С ноября 2005 г. по май 2006 г. приступов не наблюдалось, сохранялась нормальная картина ЭЭГ, нормализовалась походка. Ребенок стал активнее, общительнее, появлялись речевые и манипулятивные навыки.

В мае 2006 г. приступы возобновились, отмечен регресс речевого развития, нарушение поведения. Больной был абсолютно резистентен к антиэпилептической терапии. Повторный курс плазмафереза также привел к временному купированию приступов (5 мес). В июле 2008 г. мальчик был успешно оперирован (резекция фокальной корковой дисплазии II типа в области левой шпорной борозды). Таким образом, у ребенка с доказанной кортикальной дисплазией без признаков воспаления в резецированной ткани плазмаферез позволил достичь временного купирования припадков.

Следующий клинический пример иллюстрирует возникновение стойкой ремиссии у пациентки без клинико-лабораторных признаков иммунопатологического или воспалительного поражения. У больной О. в возрасте 1 год 9 мес появились сложные парциальные приступы с тонической асимметричной позой, повторяющиеся в виде серий по 2—3 приступа каждые 10—15—20 мин. До начала заболевания девочка развивалась нормально, затем отмечен регресс в психомоторном и речевом развитии. На МРТ изменений не выявлено. Медикаментозное лечение (карбамазепин, вальпроаты, топирамат, ламотриджин, клоназепам, вигабатрин, барбитураты) — без эффекта.

В возрасте 2 лет 2 мес принято решение о проведении плазмафереза. После первых 2 сеансов наблюдалось

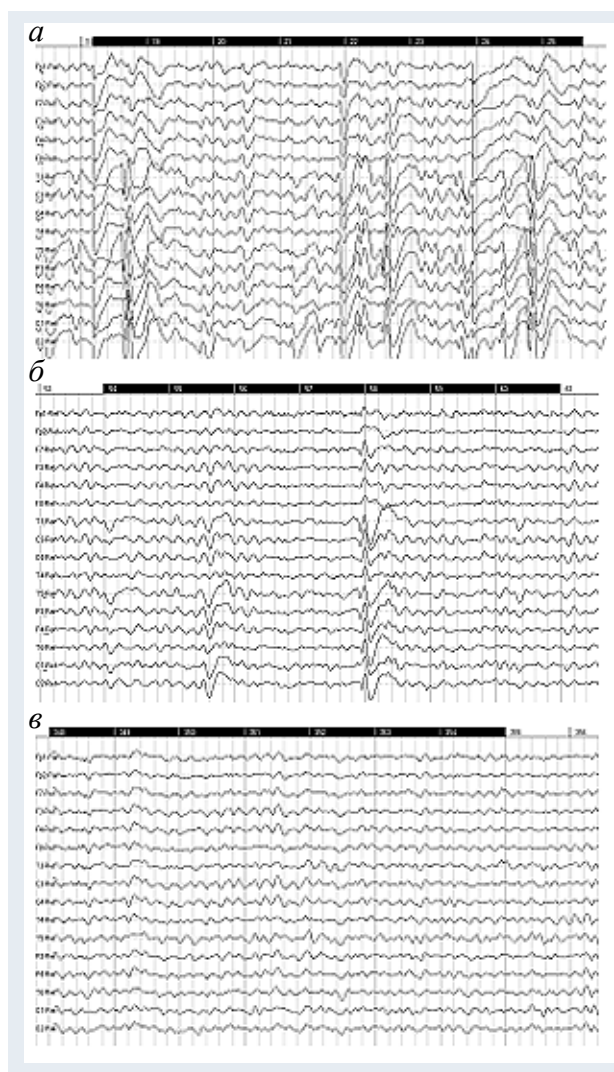


Рис. 1. ЭЭГ пациента Д.

а — перед проведением плазмафереза (19.09.05) — периодические латерализованные эпилептиформные разряды до 80% записи; *б* — после 4-го сеанса плазмафереза (23.11.05) — одиночные эпилептиформные комплексы менее 10% записи; *в* — после 5-го сеанса плазмафереза (25.11.05) — без эпилептической активности, сохраняется только диффузное замедление фоновой активности и продолженное региональное замедление со снижением амплитуды в левых затылочно-височных отведениях.

резкое увеличение числа приступов. После 3-го сеанса отмечено снижение числа приступов на 50%, а после 4-го сеанса приступы полностью прекратились, исчезла эпилептиформная активность на ЭЭГ (рис. 2). С ноября 2003 г. приступов не было, эпилептиформная активность на ЭЭГ не регистрировалось. К зиме 2004—2005 гг. отмечена нормализация психического статуса. В мае 2005 г. родители отменили лечение. В настоящее время ребенок лечение не получает, учится в общеобразовательной школе, приступов нет. ЭЭГ — без патологии.

Таким образом, несмотря на отсутствие клинико-лабораторных признаков воспалительного и/или иммунопатологического процесса, у пациентки получе-

на стойкая ремиссия. Динамика состояния на фоне плазмафереза (обострение в начале лечения с последующим исчезновением симптомов) предполагает иммунокомплексный механизм поражения.

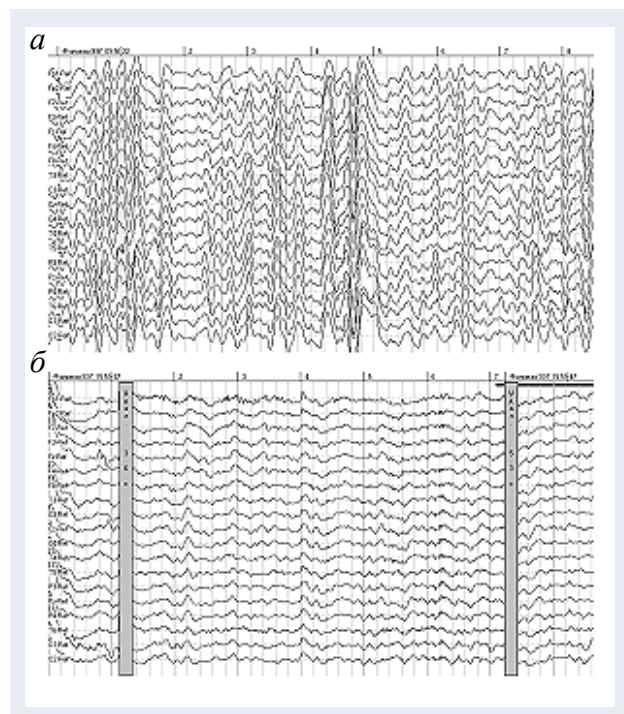


Рис. 2. ЭЭГ больной О.

а — до плазмафереза видны высокоамплитудные (500–700 мкВ) билатерально-синхронные всплески медленных волн и комплексы «острая—медленная волна»; *б* — после 4 сеанса плазмафереза имеется только диффузное замедление фонового ритма без эпилептиформной активности.

Гормональная терапия

Кортикостероиды для лечения парциальных эпилепсий применялись в 37 наблюдениях при статусообразном течении приступов и неэффективности антиэпилептической терапии. Транзиторное купирование приступов отмечено в 29 случаях, снижение количества приступов — в 2 случаях. Эффекта не отмечено у 4 пациентов. Стойкая ремиссия достигнута у 2 больных. Приведенное клиническое наблюдение является примером такого стойкого положительного эффекта.

Больной С. перенес гипоксию в родах, страдает детским церебральным параличом, левосторонним гемипарезом, значительно отстает в развитии. Простые парциальные приступы в виде насильственного поворота головы вправо с последующим развитием клоний в левой руке отмечаются с 6 лет. Несмотря на терапию с годами отмечено учащение приступов до ежедневных. На фоне неизменной терапии наблюдались периоды ухудшения, когда в течение 1–2 мес частота приступов достигала сотен в сутки. Было проведено 2 курса плазмафереза с временным эффектом.

Во время очередного обострения (в возрасте 10 лет) в связи с технической невозможностью проведения плазмафереза была назначена терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг в сутки, которая позволила купировать приступы за 3 дня с нормализацией ЭЭГ (рис. 3). Затем в течение 3 мес не удавалось отменить преднизолон из-за рецидива при снижении дозы. В дальнейшем ребенок получал поддерживающую терапию из расчета 0,5 мг/кг в сутки в течение 6 мес с последующей отменой. В течение 5 лет свободен от приступов, получает вальпроат в дозе 20 мг/кг в сутки.

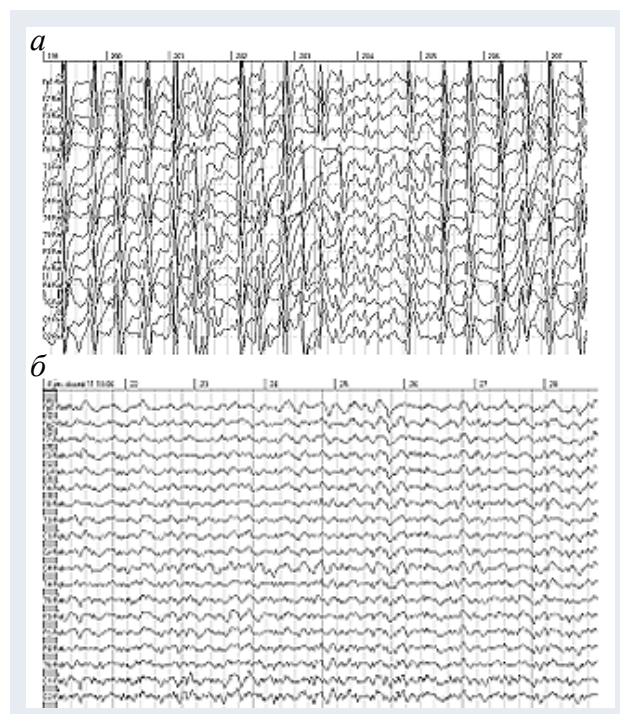


Рис. 3. ЭЭГ больного С.

а — до гормональной терапии определяется эпилептическая активность более 90% записи; *б* — после гормональной терапии эпилептическая активность исчезла.

ОБСУЖДЕНИЕ

В целом, вероятность достижения стойкой ремиссии при применении плазмафереза и гормонотерапии была равной (8 и 5%¹ соответственно; $p > 0,05$). Отсутствие эффекта терапии также регистрировалось с одинаковой частотой (9% при плазмаферезе и 12% при гормональной терапии; $p > 0,05$). Однако при применении кортикостероидов несколько чаще (в 78% случаев) достигалось транзиторное купирование приступов по сравнению с плазмаферезом (в 58%, различия недостоверны из-за малого числа наблюдений), при котором несколько чаще отмечалось облегчение и уменьшение числа приступов (в 25% случаев против 5% при гормональном лечении; $p > 0,05$). Следует отметить, что в исследуемой группе у отдельных па-

¹Здесь и далее % вычислен условно, так как количество больных <100.

циентов применение плазмафереза и гормональной терапии давало различный эффект: например, транзиторная эффективность плазмафереза и стойкий эффект гормональной терапии, неэффективность гормональной терапии и транзиторный, но достаточно длительный эффект плазмафереза. Это наблюдение предполагает участие различных иммунопатологических механизмов при формировании резистентности у конкретных пациентов, в связи с чем методы иммуномодулирующей терапии с различными механизмами действия могут давать неодинаковый эффект у одного и того же больного.

Таким образом, иммунопатологические процессы играют важную патогенетическую роль при эпилепсии. Купирование вторичных иммунных изменений помогает разорвать порочный круг и добиться временного улучшения. В тех случаях, когда иммунопатологические процессы первичны, иммуномодулирующая терапия может индуцировать стойкую ремиссию. У резистентных больных с частыми приступами иммуномодулирующая терапия может использоваться как шанс на излечение или как средство достижения временного купирования приступов, что также повышает качество жизни у этого тяжелого контингента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Choi J., Koh S. Role of Brain Inflammation in Epileptogenesis // Yonsei. Med. J. 2008. Vol. 49. P. 1—18.
2. Auvin S., Sankar R. Inflammation, epilepsy, and anti-inflammatory therapies. In: Pellock J.M., Bourgeois B.F.D., Dodson E.W. et al. (eds). Pediatric epilepsy: diagnosis and therapy. 3rd ed., NY, 2008. P. 751—757.
3. Карлов В.А. Глюкокортикоиды в лечении больных эпилепсией. Конгресс «Человек и лекарство». Тез. докладов. М., 1992. С. 358.
4. Vezzani A., Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence // Epilepsia. 2005. Vol. 46. P. 1724—1743.
5. Bernardino L., Xapelli S., Silva A.P. et al. Modulator effects of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha on AMPA-induced excitotoxicity in mouse organotypic hippocampal slice cultures // J. Neurosci. 2005. Vol. 25. P. 6734—6744.
6. Sayyah M., Javad-Pour M., Ghazi-Khansari M. The bacterial endotoxin lipopolysaccharide enhances seizure susceptibility in mice: involvement of proinflammatory factors: nitric oxide and prostaglandins // Neuroscience. 2003. Vol. 122. P. 1073—1080.
7. Sankar R., Auvin S., Mazarati A., Shin D. Inflammation contributes to seizure-induced hippocampal injury in the neonatal rat brain // Acta Neurol. Scand. 2007. Vol. 115. P. 16—20.
8. Kanemoto K., Kawasaki J., Miyamoto T. et al. Interleukin (IL)1beta, IL-1alpha, and IL-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with temporal lobe epilepsy // Ann. Neurol. 2000. Vol. 47. P. 571—574.
9. Карлов В.А. Эпилепсия. М., 1990. 327 с.
10. Базарова В.Г., Гранстрем О.К., Дамбинова С.А. Уровень аутоантител к субъединицам глутаматных рецепторов и иммунологические показатели крови у больных эпилепсией // Вопр. мед. химии. 2002. № 4. С. 381—387.
11. Сорокина Е.Г., Реутов В.П., Гранстрем О.К. и др. Изучение механизмов образования аутоантител при эпилепсии и гипоксии // Нейроиммунология. 2003. № 2. С. 137.
12. Калашикова Л.А., Добрынина Л.А., Гнездицкий В.В. Эпилептические припадки при антифосфолипидном синдроме // Неврол. журн. 1999. № 5. С. 12—17.
13. Евсеев В.А., Ветрил Л.А., Карпова М.Н. Нейроиммунопатологические аспекты эпилепсии // Вестн. РАМН. 2004. № 8. С. 43—46.
14. Młodzikowska-Albrecht J., Steinborn B., Żarowski M. Cytokines, epilepsy and antiepileptic drugs — is there a mutual influence? // Pharmacological Reports. 2007. Vol. 59. P. 128—138.
15. Zifman E., Amital H. Prediction of neurological diseases by sing autoantibodies: wishful thinking come true // Isr. Med. Assoc. J. 2008. Vol. 10. P. 29—31.
16. Giometto B., Taraloto B., Graus F. Autoimmunity in paraneoplastic neurological syndromes // Brain Pathol. 1999. Vol. 9. P. 261—273.
17. Padovan C.S., Yousry T.A., Schleuning M. et al. Neurological and neuroradiological findings in long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation // Ann. Neurol. 1998. Vol. 43. P. 627—633.
18. Mantegazza R., Bernasconi P., Baggi F. 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. Vol. 131. P. 179—185.
19. Peltola J.T., Haapala A., Isojärvi J.I. et al. Antiphospholipid and antinuclear antibodies in patients with epilepsy or new-onset seizure disorders // Am. J. Med. 2000. Vol. 109. P. 712—717.
20. Помогаева М.В., Карлов В.А., Стефани Д.В. и др. Гемосорбция при эпилептическом статусе и серийных эпилептических припадках // Журн. неврол. и психиат. 1987. № 6. С. 840—843.

Поступила 22.04.10