

С.Р.БОЛДЫРЕВА, ДГБ №1, С.-Петербург,
А.Ю.ЕРМАКОВ, к.м.н, в.н.с., МНИИ ПИДХ, Москва

Иммунный ответ, воспаление

И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

Известно, что воспаление играет важную роль в патогенезе значительного числа острых и хронических заболеваний нервной системы. Хотя роль воспаления в патогенезе эпилепсии у человека остается недоказанной, воспалительные и иммунные реакции описаны как в экспериментальной модели, так и в клинической практике.

Известно, что различные инфекционные и аутоиммунные заболевания сопровождаются эпилептическими припадками [1].

Стероиды и аденокортикотропный гормон (АКТГ), подавляющие воспаление и иммунный ответ, наряду с иммуноглобулинами с успехом применяются при фармакорезистентных формах эпилепсии у детей, не связанных напрямую с воспалительными заболеваниями. Несмотря на имеющийся клинический опыт, в этих случаях рандомизированных, слепых плацебо-контролируемых исследований не проводилось [2]. При ряде эпилептических синдромов — синдроме Расмуссена, лимбическом энцефалите, посттравматической эпилепсии с поздним началом — роль иммунного фактора несомненна.

КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Во многих экспериментальных моделях показано, что медиаторы воспаления обладают проконвульсивными свойствами. С другой стороны, установлено, что припадки или эпилептический статус, вызванные химическими агентами или электростимуляцией, повышают уровень провоспалительных цитокинов [3]. Отмечена связь между цитокинами и нейротрансмиттерными системами, модулирующими возбудимость нейронов — глутамат-эргическими и ГАМК-эргическими [4, 5]. Активирующий эффект цитокинов является дозозависимым — низкие дозы могут усиливать активацию, а высокие — напротив, оказывать нейропротекторное действие [6]. В различных экспериментальных моделях показано увеличение активности цитокинов при приступах [7—9]. При системной воспалительной реакции, вызванной введением липополисахаридного комплекса, увеличивается тяжесть экспериментальных припадков и повреждения головного мозга [10—11]. В то же время внутрижелудочковое введение липополисахаридного комплекса показало противосудорожную и антиэпилептическую активность [10]. Роль воспаления как причинного фактора в эпилептогенезе у человека только начинает исследоваться. Связь длительных фебрильных судорог и височной

эпилепсии со склерозом гиппокампа в японской популяции сочеталась с полиморфизмом гена промотора интерлейкина-1 β (IL-1 β -511T) [13], однако в европейской популяции эта связь не подтвердилась [14—16]. В последние годы получены данные о влиянии антиэпилептической системы на систему цитокинов [17].

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Эпилепсия с поздним началом после повреждения головного мозга.

Появление приступов после повреждения головного мозга варьирует от 4 месяцев до 10 лет [18], его патогенез связан с ответом иммунной системы на контакт крови и вещества головного мозга, в норме разделенных гематоэнцефалическим барьером. У больных с острыми повреждениями головного мозга (инсульт, травма) в течение первых 24 ч нарастает уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6 в цереброспинальной жидкости [19]. В экспериментальной модели введение прогестерона уменьшало степень повреждения головного мозга, что предполагает возможность применения иммуносупрессивной терапии в качестве профилактики отдаленных последствий повреждения головного мозга [20].

Аутоиммунные заболевания и эпилепсия.

Системная красная волчанка (СКВ) является полиорганным заболеванием, наиболее тяжело протекающим в детском возрасте [21]. Частота эпилептических приступов при СКВ достигает 10—20%. Важно отметить, что припадки могут быть первым симптомом. В 5—10% приступы отмечаются за несколько лет до появления других симптомов СКВ [22]. Это может объясняться тем, что длительный прием антиэпилептических препаратов (АЭП) может приводить к развитию СКВ или что эпилепсия и СКВ являются проявлениями генетически детерминированной предрасположенности к извращенной иммунной и воспалительной реакции. Эпилепсия при СКВ ассоциируется с антифосфолипидными антителами, при этом отмечается тесная корреляция между уровнем

антифосфолипидных антител и изменений, выявляемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [22]. У пациентов с антифосфолипидными антителами имеется повышенный риск тромбоэмболических осложнений и тромбоцитопении, которые обозначаются как антифосфолипидный синдром. Кроме того, у пациентов с наличием антикардиолипидных антител сочетание СВК с эпилепсией встречается в 3 раза чаще, чем при отсутствии данного класса аутоантител [23]. Это предполагает, что аутоантитела могут играть существенную роль в эпилептогенезе и являться пусковым механизмом в развитии приступов.

Тиреоидит Хашимото является наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием щитовидной железы у взрослых и детей, его распространенность среди школьников достигает 1,2% [24]. Энцефалопатия при болезни Хашимото связана с высоким титром антитиреоидных антител. Она может начинаться как внезапно — с развития приступов или возбуждения, так и постепенно в виде ремиттирующего снижения когнитивных функций и психотических проявлений. Энцефалопатия при болезни Хашимото не коррелирует с функцией щитовидной железы, но быстро купируется кортикостероидной терапией [24]. Терапевтический эффект иммуномодулирующей терапии предполагает этиологическую роль аутоантител в развитии неврологических проявлений, включая эпилептические приступы, при болезни Хашимото.

Болезнь Behçet'a является хроническим системным воспалительным заболеванием неизвестной этиологии, характеризующимся классической триадой: рецидивирующим афтозным стоматитом, изъязвлением гениталий и воспалительным поражением глаз. Распространенность поражений головного мозга, часто сопряженных с инвалидизацией, при данном заболевании составляет от 2,9 до 44% с преобладанием у мужчин [25]. Среди 22 пациентов с поражением нервной системы при болезни Behçet'a в 27% случаев наблюдались припадки [26]. При применении иммуносупрессивной терапии положительный эффект был получен очень быстро.

Энцефалит Расмуссена является наиболее ярким эпилептическим синдромом с признаками воспалительного процесса. Это тяжелое хроническое прогрессирующее заболевание с фокальными эпилептическими приступами приводит к асимметричной атрофии головного мозга с появлением неврологических и когнитивных расстройств. Гистологически синдром Расмуссена характеризуется Т-клеточной инфильтрацией, активацией микроглии с образованием микроглиальных узелков, утратой нейронов и астроцитарной дегенерацией. Специфическое цитотоксическое действие Т-лимфоцитов может являться одним из возможных механизмов дегенерации ас-

роцитов [27]. Аутоиммунная природа заболевания была предположена после обнаружения аутоантител к глутаматным рецепторам, GluR3 — одной из субъединиц AMPA (3- α гидроксид-5-метил-4-изоксазоле-пропионовая кислота) [28, 29]. Плазмаферез, понижающий уровень аутоантител, приводил к некоторому улучшению [28]. Однако у многих пациентов данные антитела не обнаруживаются [30], а клинический ответ на кортикостероидную терапию, иммуноглобулин и плазмаферез отмечается только в начале заболевания [31, 32]. Эффективным остается лишь хирургическое лечение.

Лимбический энцефалит, характеризующийся резистентной мезиальной височной эпилепсией, обусловленной различными аутоиммунными механизмами, может являться как паранеопластической реакцией, так и наблюдаться при аутоиммунных заболеваниях и при реакции трансплантат-против-хозяина [33, 34].

Эффективность иммуномодулирующей терапии при фармакорезистентной эпилепсии.

Иммуномодулирующая терапия при эпилепсии включает главным образом назначение АКТГ, глюкокортикоидов и внутривенное введение иммуноглобулина, а также плазмаферез. На практике данные подходы применяются при синдромах, при которых антиэпилептические препараты малоэффективны, например, при инфантильных спазмах, эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом во время медленного сна (ESES), а также у отдельных пациентов с другими синдромами при отсутствии реакции на АЭП. С учетом выраженных нежелательных эффектов АКТГ и кортикостероиды употребляются, как правило, в качестве «терапии отчаяния». В этих случаях рандомизированных, слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности, необходимых для определения рекомендаций в рамках доказательной медицины, не проводилось. Впервые эффективность АКТГ у детей с приступами, резистентными к АЭП, описали Klein и Livingston [35]. Фармакологические свойства применяемых препаратов (АКТГ, глюкокортикоидов, иммуноглобулина) настолько сложны и противоречивы, что с полной уверенностью связать их эффективность только с иммуномодулирующим действием невозможно.

Инфантильные спазмы являются специфическим возраст-зависимым катастрофическим эпилептическим синдромом, как правило, приводящим к регрессу нервно-психического развития ребенка. Инфантильные спазмы развиваются при различной патологии головного мозга, включая структурные аномалии, инфекционные поражения, травмы, инсульты и хромосомные аномалии [36]. Постоянство симптомокомплекса, клинической картины и электроэнцефалографических проявлений при различной этиологии позволяет рассматривать инфан-

тильные спазмы как возраст-специфический ответ головного мозга на различные неблагоприятные факторы, не зависящие от этиологии [37, 38].

При данном катастрофическом эпилептическом синдроме раннего детского возраста наиболее распространена практика использования иммуномодулирующей терапии, главным образом АКТГ. Единых рекомендаций по оптимальному дозированию и длительности терапии в настоящее время не выработано. В метаанализе [39] показана возможная кратковременная эффективность препарата в плане купирования инфантильных спазмов и гипсаритмии. Время наступления ответа составляет обычно около 2 недель. Было показано, что более высокая доза АКТГ (150 МЕ/м^2) эффективнее более низкой дозы (40 МЕ/м^2).

Можно предположить, что эффект АКТГ не ограничивается способностью к усилению продукции кортикостероидов. Механизм (или механизмы) действия АКТГ при инфантильных спазмах во многом остаются неизвестными. Основная гипотеза заключается в том, что АКТГ снижает эндогенный синтез кортикотропин-рилизинг-гормона, введение которого у новорожденных крыс вызывает тяжелые припадки [40, 41]. Эта теория объясняет время действия АКТГ и тип ответа на терапию по принципу «все или ничего». Эта точка зрения поддерживается и тем фактом, что содержание АКТГ и кортизола в спинальной жидкости у больных с инфантильными спазмами снижено [42, 43]. Также предполагается, что, по крайней мере отчасти, эффект АКТГ может быть обусловлен влиянием на меланокортиновые рецепторы вне зависимости от выработки стероидных гормонов. Показано, что пептиды, входящие в структуру АКТГ, могут действовать как агонисты данных рецепторов без увеличения продукции стероидов, но клинических исследований данных соединений не проводилось. Другая теория предполагает, что АКТГ стимулирует синтез дезоксикортикостерона, который при биотрансформации образует тетрагидроксидное производное, являющееся агонистом GABA_A-рецептора [44, 45]. Эта теория согласуется с известной эффективностью вигабатрина и делает перспективным изучение ганаксалона — деривата нейростероидов, который является высокоселективным агонистом дельта-субъединицы GABA_A-рецептора. Ни один из приведенных механизмов не исключает того, что АКТГ купирует инфантильные спазмы за счет модулирования цитокиновой системы (иммуномодуляция), которая может влиять на возбудимость мозга за счет глутамат- и ГАМК-эргических механизмов. Таким образом, как иммунные, так и другие механизмы действия АКТГ могут быть задействованы в купировании инфантильных спазмов.

Единого мнения по поводу эффективности перорального применения кортикостероидов при

инфантильных спазмах нет [39]. Показано, что пероральное применение кортикостероидов позволяет полностью купировать приступы в 30–40% случаев [46, 47]. Наиболее эффективно раннее использование кортикостероидов — назначение их в течение первого месяца после появления спазмов более эффективно, чем начало лечения в более поздние сроки [48, 49]. В некоторых странах использование оральных стероидов считается предпочтительным, в то время как в других этот вид лечения считается необоснованным [39]. Такое состояние вопроса отражает трудность проведения исследований при данном относительно редком возраст-зависимом синдроме с различной этиологией, течение которого во многом зависит от преморбидного состояния.

Отдельные исследования указывают на эффективность использования внутривенного введения иммуноглобулина при лечении инфантильных спазмов, но эти данные не позволяют рекомендовать метод для широкого применения [50, 51].

Синдром Леннокса—Гастро характеризуется как минимум тремя видами приступов (атоническими или астатическими приступами — дроп-атаками, ночными тоническими приступами и атипичными абсансами), снижением когнитивных функций и разрядами генерализованных медленных комплексов «пик-волна» на электроэнцефалограмме [52]. Этот синдром является одной из самых труднокурабельных форм эпилепсии. Данные о применении АКТГ [53] и иммуноглобулина [51] при лечении синдрома Леннокса—Гастро крайне ограничены. В одном исследовании описан положительный эффект преднизолона у 7 из 10 пациентов [54]. Однако продолжительность данного эффекта не ясна: при применении АКТГ в течение 2–8 недель была достигнута ремиссия приступов у 51% пациентов, но у 78% в дальнейшем развился рецидив [53]. Эффективность кортикостероидов при фармакорезистентном синдроме Леннокса—Гастро отмечается чаще, чем при применении АЭП последнего поколения. В отдельных наблюдениях применения внутривенного введения иммуноглобулина при синдроме Леннокса—Гастро [55, 56] отмечен хороший эффект, а по сравнению с применением АКТГ и кортикостероидов данный вид терапии переносится лучше.

Синдромы с электрическим эпилептическим статусом во время медленного сна включают синдром Ландау—Клеффнера и синдром постоянных разрядов «пик-волна» во время медленного сна (CSWS). Электроэнцефалографическим критерием является наличие постоянных эпилептических разрядов в фазу медленного сна — электрический эпилептический статус (ESES). Клинические синдромы включают синдром Ландау—Клеффнера и синдром продолженных разрядов «пик-волна» во время мед-

ленного сна (CSWS) [57, 58], последний иногда обозначается как синдром Тассинари [59]. Синдром Ландау—Клеффнера представлен клиническими проявлениями (афазия у ребенка с ранее нормальным развитием при наличии или отсутствии приступов), обычно связанными с идиопатической эпилепсией, а CSWS, как правило, представлен проявлениями (нейропсихологическими, поведенческими расстройствами), предполагающими синдром симптоматической эпилепсии [60].

В клинической практике обычно применяются сходные подходы в лечении данных состояний, критерием эффективности при этом является ЭЭГ-картина ESES. По литературным данным представляется, что иммуномодулирующая терапия более эффективна при синдроме Ландау—Клеффнера [60]. Длительное лечение синдрома Ландау—Клеффнера высокими дозами кортикостероидов было предложено Marescaux и соавт. (1990) [61]. Sinclair и Snyder (2005) описали благоприятный исход у 9 из 10 пациентов с синдромом Ландау—Клеффнера при применении преднизолона, что сопоставимо с благоприятным исходом при хирургической методике лечения с помощью множественных субпиальных трансекций [63, 64]. Такой выраженный эффект не достигается при CSWS. В одном исследовании [65] описано 2 пациента, у которых речевая функция быстро восстанавливалась при проведении кортикостероидной терапии с внутривенным введением препаратов вначале с последующим переводом на пероральный прием. Остается неясным, улучшается ли эффект при внутривенном введении кортикостероидов по сравнению с только пероральным приемом [61, 62, 66].

В отдельных случаях описана эффективность иммуноглобулина при синдроме Ландау—Клеффнера [67—69]. В обзоре Mikati M.A., Shamseddine A.N. (2005) отмечается, что только у 2 из 11 пациентов с синдромом Ландау—Клеффнера лечение иммуноглобулинами вызвало продолжительный эффект [70].

При *миоклонических и миоклонически-астатических приступах* также применялись кортикостероиды, что, по-видимому, было обусловлено частыми ежедневными приступами, наличием признаков энцефалопатии, фармакорезистентностью и высокой степенью травматизации во время приступов. При миоклонической эпилепсии 34 из 64 пациентов получали преднизолон и 30 — АКТГ. Контроль над приступами был достигнут у 73% больных, получавших АКТГ, при применении преднизолона эффекта не было получено ни у одного пациента [71]. В другом исследовании из 9 пациентов, получавших стероиды, в 5 случаях был достигнут контроль над приступами, у 2 пациентов отмечено уменьшение частоты приступов [54]. При эпилепсии с миоклоническими абсансами при применении АКТГ временное улучшение достигнуто только у 5 из 84 пациентов

[72]. При абсансной эпилепсии из 7 детей, получавших стероиды, в 5 случаях наступила ремиссия, в 2 — улучшение [54].

Возможная роль иммунопатологического процесса при других формах эпилепсии.

Исследования, проведенные в последнее время, показали, что анти-GluR3 антитела не являются специфичными для синдрома Расмуссена, их высокий титр отмечается также при других «катастрофических» эпилепсиях — катастрофической эпилепсии раннего детского возраста и фокальной эпилепсии с ранним началом, не обусловленной воспалительным процессом. Возможно, их наличие обусловлено частотой приступов [28].

Антикардиолипидные антитела, аналогичные тем, которые обнаруживаются при СКВ, были также выявлены у больных эпилепсией — как у взрослых [73], так и у детей [74, 75]. Кроме того, у больных с эпилепсией выявлены и антиядерные антитела [73] и анти-B2-гликопротеиновые антитела, характерные для больных СКВ с тромботическими осложнениями [73]. Длительная иммуномодулирующая терапия (гамма-глобулином, кортикостероидами) у пациентов с эпилепсией при наличии аутоантител может оказать положительный эффект [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имунопатологические процессы и воспаление играют важную патогенетическую роль при эпилепсии. Кроме того, частые и затяжные приступы могут приводить к активации медиаторов воспаления, что, в свою очередь, может утяжелять течение заболевания. Особенно важно это учитывать при фармакорезистентных формах с прогрессирующим течением, где требуется применение иммуномодулирующей терапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Choi J., Koh S. Role of Brain Inflammation in Epileptogenesis. *Yonsei Med J* 2008; 49(1): 1—18.
2. Auvin S, Sankar R. Inflammation, epilepsy, and anti-inflammatory therapies.
3. Vezzani A., Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 2005; 46: 1724—1743.
4. Hu S., Sheng W.S., Ehrlich L.C., Peterson P.K., et al. Cytokine effects on glutamate uptake by human astrocytes. *Neuroimmunomodulation* 2000; 7: 153—159.
5. Casamenti F., Prosperi C., Scali C., Giovannelli L., et al. Interleukin-1beta activates forebrain glial cells and increases nitric oxide production and cortical glutamate and GABA release in vivo: implications for Alzheimer's disease. *Neuroscience* 1999; 91: 831—842.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.