Новое в эпилептологии

Рубрику ведет
Владимир Игоревич Харитонов – заведующий детским отделением ТМО «ПСИХИАТРИЯ», г. Киев, действительный член Европейской академии эпилептологии (EUREPA) и Международной ассоциации детских неврологов (ICNA)

Адрес для корреспонденции:
vkharytonov69@ukr.net

Уважаемые коллеги, в данном обзоре я хотел бы обратить ваше внимание на статью Э. Экизоглу (E. Ekizoglu) «Исследование нейрональных антител при двух разных фокальных формах эпилепсии», опубликованную в журнале *Epilepsia* (2014; 55 (3): 414-422). Эта тема вызывает большой интерес у специалистов, занимающихся эпилепсией, во всем мире, однако следует отметить, что на сегодняшний день нет единого подхода к лечению данной патологии. Именно поэтому исследование, о котором шла речь в статье, где авторы обобщили опыт выявления антител, определили их значение и возможность применения в различных нозологических группах, является интересным и важным для последующих испытаний.

Эпилепсия – частое неврологическое заболевание, демонстрирующее резистентность к антиконвульсантам в 25-30%, природа которого по-прежнему до конца не ясна. Поступает все большее количество данных о возможном вовлечении аутоиммунных механизмов в появлении и развитии эпилепсии. Значительная вариабельность сывороточных антител к специфическим нейрональным белкам была в недавнем времени выявлена у лиц с эпилепсией. После того как был описан лимбический энцефалит, другие антигенные мишени выявили у пациентов с эпилептическими припадками, а именно комплекс вольтаж-зависимых калиевых каналов (VGKC), рецептор N-метил-D-аспартата (NMDA-R), рецепторы декарбоксилазы глутаминовой кислоты (GAD), а также глициновые рецепторы (GLY-R). Недавние исследования показали, что в 11% случаев из двух больших групп пациентов с дебютом эпилепсии и хроническим течением были антитела к одному или нескольким мишеням (VGKC, NMDA-R, GAD или GLY-R).

Более того, связь между аутоиммунной этиологией и устойчивостью к антиконвульстантам уже описывалась ранее с упоминанием о возможной эффективности в достижении контроля припадков у больных с антителами к VGKC или GAD. У некоторых серопозитивных пациентов также наблюдалось вовлечение медиабазальных отделов височной доли. Конкретной связи данных антител с различными эпилептическими синдромами не установлено, и клиницистам важно знать, как распознавать пациентов, у которых вероятно наличие антитела.

Цель данного исследования заключалась в возможности выявить наличие аутоантител у лиц с диагностированной фокальной эпилепсией без определенной причины заболевания, а также у пациентов с медиабазальной височной эпилепсией с гиппокампальным склерозом, которые, как правило, являются устойчивыми к антиэпилептической терапии и представляют отдельную клиническую группу с признаками воспаления. В исследование были включены больные, у которых диагностировали фокальную эпилепсию без определенной причины болезни или медиабазальную височную эпилепсию с гиппокампальным склерозом. За пациентами наблюдали на протяжении одного года.

Мальформации головного мозга, опухоли, травмы, инфекции ЦНС, подтвержденные на МРТ, и признаки генерализованной формы эпилепсии были критериями исключения из испытания. Такие показатели, как текущий возраст, возраст дебюта эпилепсии, пол, изменения в неврологическом статусе, жалобы на нарушения движений, вегетативные нарушения, расстройства сна, анамнез заболевания и жизни, длительность течение эпилепсии, частота припадков, их семиология, общее количество приступов за прошедший год, виды ауры, препараты, принимаемые в день забора крови, ЭЭГ, видео-ЭЭГ, данные МРТ были собраны из историй болезни, а также после повторных обследований.

Плохой ответ на антиэпилептическую терапию определялся у пациентов, если наблюдался более чем один припадок в месяц (за исключением изолированных аур) вне зависимости от приема двух или более антиконвульсантов в соответствующей дозе.

Пациенты, страдавшие медиабазальной височной эпилепсией с гиппокампальным склерозом, которые соответствовали этим критериям и перенесли оперативное лечение, были отнесены в группу «плохого прогноза», несмотря на то, что их состояние улучшилось после хирургического вмешательства. Сыворотка всех лиц с эпилепсией, а также 30 здоровых пациентов из контрольной группы для сравнения сохранялась при температуре –80 °C до проведения

анализа. В ходе исследования были обнаружены антитела к NMDA-R, рецепторам альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-проприоновой кислоты (AMPA-R), глиома-инактивируемому белку 1 (LGI-1), контактин-связанному протеину 2 (CASPR-2) и GLY-R. В процессе выявления антител степень их прикрепления была разделена на четыре группы по критерию силы прикрепления, которая определялась визуально и варьировала от 0 (отсутствует) до 4 (очень сильное). Только те больные, у которых степень прикрепления антител была выше 1, вошли в исследование.

Для серопозитивных пациентов с плохим ответом на антиэпилептическое лечение была предложена иммунотерапия. Образцы сыворотки получили только у одного больного с выявленными антителами к GLY-R. После проведенной иммунотерапии частота припадков у данного пациента снизилась. В разные периоды времени у него выполнялись заборы крови для оценки содержания антител в различных разведениях. Кроме того, больной проходил ЭЭГ-обследование с подсчетом спайков до и после иммунотерапии.

Общее количество пациентов с эпилепсией, включенных в исследование, составило 81, среди них с фокальной эпилепсией без определения причины заболевания (средний возраст – 39,0 ± 13,8 года) – 55, с медиабазальной височной эпилепсией с гиппокампальным склерозом (средний возраст – 32,6 ± 9,4 года) – 26, здоровых добровольцев (средний возраст – 36,4 ± 8,1 года) – 30. Исследуемые антитела обнаружили у 13 человек (7 женщин и 6 мужчин) с уровнем серопозитивности 16%. Антитела были найдены к GLY-R у 5 (6,2%), к CASPR-2 – у 4 (4,9%), к NMDA-R – у 2 (2,5%) и комплекс VGKC – у 2 (2,5%) пациентов с эпилепсией. Ни у одного из CASPR-2-позитивных пациентов не выявлено антител к комплексу VGKC, и наоборот.

Уровень серопозитивности не снижался (15,7%) после исключения 11 пациентов с аутоиммунными состояниями по типу системной красной волчанки и тиреоидита из серопозитивной и серонегативной групп. Ни у одного больного из контрольной группы аутоантител указанных групп не обнаружено. В группе фокальной эпилепсии без определенной причины заболевания были выявлены антитела к GLY-R у 4, низкий уровень антител к NMDA-R – у 2, а также к комплексу VGKC – у одного пациента.

Неврологический статус без изменений имел место у пациентов серопозитивной группы за исключением двух человек, у которых был легкий эссенциальный тремор. Анализ клинической симптоматики и дополнительных методов обследования показал повышенную частоту психотических атак и неспецифических изменений в белом веществе головного мозга при МРТ-исследовании в группе серопозитивных больных.

Среди пациентов серопозитивной группы 7 человек (3 с фокальной эпилепсией без определенной причины заболевания и 4 с медиабазальной височной эпилепсией с гиппокампальным склерозом) не отвечали на антиэпилептическую терапию. Двум лицам, страдавшим медиабазальной височной эпилепсией с гиппокампальным склерозом, без ответа на антиэпилептическое лечение провели иммунотерапию (оставшийся серопозитивный к NMDA-R пациент № 1 отказался от терапии стероидами и иммуноглобулинами). У серопозитивного больного № 3 с антителами к GLY-R отмечался ранний дебют эпилепсии с прогрессивно ухудшающимся курсом течения (5-15 припадков в день на протяжении 10 лет).

Подбор антиэпилептической терапии, как и установка стимулятора блуждающего нерва не показали какой-либо эффективности. Применение метилпреднизолона внутривенно (1 г/сут на протяжении 5 дней с последующим назначением преднизолона *per os* по 32 мг/сут с постепенным снижением дозы в течение 4 недель) также оказалось неэффективным. Однако после использования иммуноглобулина внутривенно (0,4 г/кг в сутки 5 дней) частота припадков уменьшилась.

ЭЭГ данного пациента также показала некоторую степень улучшения – 49% снижения частоты спайков после проведения терапии иммуноглобулином. При определении уровня антител наблюдалось легкое снижение титров, но четкой связи между титром антител и частотой припадков не установлено. Серопозитивный к комплексу VGKC пациент № 12 не продемонстрировал убедительных результатов вследствие назначения стероидов и иммуноглобулинов (3-недельная ремиссия). У пациентки с медиабазальной височной эпилепсией и системной красной волчанкой (пациент № 8 с антителами к CASPR-2) также применялись различные виды иммунотерапии. Частота приступов не изменилась при назначении стероидов. Использование ритуксимаба вызвало исчезновение припадков в течение 6 недель. У серопозитивных больных № 6 и № 11 после оперативного лечения наблюдалась длительная ремиссия с появлением приступков через 3 и 4 года после операции. Пациент № 9 по-прежнему находится в ремиссии спустя год после операции.

Нейропатологическое исследование трех предыдущих серопозитивных пациентов с медиабазальной височной эпилепсией с гиппокампальным склерозом, которым была проведена амигдалогиппокампэктомия, не выявило воспалительных изменений, а также разницы с материалом серонегативных больных, прошедших хирургическое лечение эпилепсии.

Таким образом, в ходе исследования нейрональные антитела были обнаружены у шестой части пациентов с фокальной эпилепсией. Психозы и неспецифические изменения в белом веществе головного мозга при проведении МРТ чаще встречались в серопозитивной группе. Авторы рекомендуют проведение дальнейших испытаний для получения достоверной информации о роли антител, для того чтобы определить эффективные методы терапии в данной нозологической группе.