

Нейровоспаление как этиопатогенетический фактор развития медикаментозно-резистентных эпилепсий и эпилептических энцефалопатий

Т.Р. Садыков, В.О. Генералов, Т.Е. Ободзинская, А.М. Югай, А.Н. Александренкова, Г.В. Ларионов, Л.В. Никулина
Клиника «Планета Мед», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Тимур Русланович Садыков, veeg.russia@gmail.com

Резюме

Обоснование: несмотря на большое количество вновь появляющихся противоэпилептических препаратов, частота резистентных к лечению форм эпилепсии не снижается, составляя в среднем 25–30%. Также отмечается увеличение частоты эпилептических энцефалопатий раннего детского возраста. Одной из причин развития лекарственной резистентности является нейровоспаление. **Цель работы:** оценить роль нейровоспаления в патогенезе тяжелых форм эпилепсии детского возраста и резистентных эпилепсий взрослых. **Пациенты и методы:** основная группа 1 — 94 пациента детского возраста с эпилептическими энцефалопатиями, средний возраст $20,4 \pm 6,2$ мес. Группа контроля 1 — 42 пациента детского возраста, находящиеся в ремиссии эпилепсии, средний возраст $21,3 \pm 5,7$ мес. Основная группа 2 — 35 пациентов взрослого возраста с резистентными формами эпилепсии, средний возраст $38,3 \pm 7,9$ года. Группа контроля 2 — пациенты взрослого возраста, находящиеся в ремиссии эпилепсии 47 пациентов, средний возраст $34,2 \pm 8,6$ года. Проведен анализ уровня маркеров воспаления в крови обследованных: нейронспецифической енолазы, белка S100, эозинофильного катионного белка, уровня общего IgE, суммарного уровня циркулирующих иммунных комплексов, лейкоцитарной эластазы и альфа-1-антитрипсина. **Результаты:** в группе пациентов детского возраста с эпилептическими энцефалопатиями выявлено увеличение показателей нейровоспаления у большинства пациентов. Средний уровень нейронспецифической енолазы $27,6 \pm 5,3$ нг/мл в сравнении с $14,2 \pm 3,5$ нг/мл в контрольной группе. Средний уровень белка S100 $0,232 \pm 0,041$ нг/мл в сравнении с $0,092 \pm 0,024$ нг/мл в контрольной группе. Средний уровень эозинофильного катионного белка $39,7 \pm 9,4$ нг/мл в сравнении с $18,2 \pm 5,3$ нг/мл в контрольной группе. Средний уровень IgE $157,3 \pm 64,2$ МЕ/мл в сравнении с $42,2 \pm 17,5$ МЕ/мл в контрольной группе. Средний уровень циркулирующих иммунных комплексов $265,6 \pm 54,4$ УЕ/мл в сравнении с $56,8 \pm 16,8$ УЕ/мл в контрольной группе. В группе пациентов взрослого возраста с резистентными формами эпилепсии выявлено увеличение показателей нейровоспаления у большинства пациентов. Средний уровень нейронспецифической енолазы $19,2 \pm 7,2$ нг/мл в сравнении с $13,1 \pm 4,1$ нг/мл в контрольной группе. Средний уровень белка S100 $0,115 \pm 0,037$ нг/мл в сравнении с $0,093 \pm 0,018$ нг/мл в контрольной группе. Средний уровень эозинофильного катионного белка $24,2 \pm 6,7$ нг/мл в сравнении с $18,8 \pm 4,7$ нг/мл в контрольной группе. Средний уровень общего IgE $117,9 \pm 32,6$ МЕ/мл в сравнении с $53,4 \pm 18,2$ МЕ/мл в контрольной группе. Средний уровень циркулирующих иммунных комплексов $235,2 \pm 43,7$ УЕ/мл в сравнении с $62,6 \pm 20,4$ УЕ/мл в контрольной группе. Уровень лейкоцитарной эластазы повышен у 32 (91,4%) пациентов, средний уровень $267,2 \pm 36,8$ нмоль/мин $\times$ мл в сравнении с $175,2 \pm 23,8$ нмоль/мин $\times$ мл в контрольной группе. Уровень альфа-1-антитрипсина повышен у 33 (94,3%) пациентов, средний уровень $55,2 \pm 12,1$ нг/мл в сравнении с $26,4 \pm 15,6$ нг/мл в контрольной группе. **Заключение:** нейровоспаление является фактором развития тяжелых форм эпилепсии и формирования резистентности при эпилептических энцефалопатиях. Эпилептические энцефалопатии раннего детского возраста с учетом их этиопатогенеза правомерно рассматривать в рубрике подострого энцефалита, где судороги являются лишь одним из проявлений патологического воспалительного процесса. Основной клинической задачей лечения эпилептических энцефалопатий является диагностика суммационной антигенной нагрузки и подбор противовоспалительной терапии.

Ключевые слова: эпилепсия, нейровоспаление, энцефалопатия

Для цитирования: Садыков Т.Р., Генералов В.О., Ободзинская Т.Е., Югай А.М., Александренкова А.Н., Ларионов Г.В., Никулина Л.В. Нейровоспаление как этиопатогенетический фактор развития медикаментозно-резистентных эпилепсий и эпилептических энцефалопатий. *Психиатрия*. 2023;21(5):56–66. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-56-66>

Neuroinflammation as a Main Etiopathogenetic Factor in the Development of Drug-Resistant Epilepsies and Epileptic Encephalopathies

T.R. Sadykov, V.O. Generalov, T.E. Obodzinskaya, A.M. Yugay, A.A. Aleksandrenkova, G.V. Larionov, L.V. Niculina

Medical Center "PlanetaMed", Moscow Russia

Corresponding author: Timur R. Sadykov, veeg.russia@gmail.com

Summary

Background: despite the large number of newly emerging antiepileptic drugs, the frequency of treatment-resistant forms of epilepsy has not decreased, averaging 25–30%. Moreover the number of epileptic encephalopathies of early childhood has increased. One of the reasons of drug resistance is neuroinflammation. **Aim:** to evaluate the role of neuroinflammation in the pathogenesis of severe forms of childhood epilepsy and resistant adult epilepsy. **Patients and methods:** the main group 1 — 94 pediatric patients with epileptic encephalopathies, average age 20.4 ± 6.2 months. The control group 1 — 42 pediatric patients in remission of epilepsy, average age 21.3 ± 5.7 months. The main group 2 — 35 adult patients with resistant forms of epilepsy, average age 38.3 ± 7.9 years. The control group 2 — adult patients in remission of epilepsy 47 patients, average age 34.2 ± 8.6 years. The following blood levels were analyzed: neuron-specific enolase, S100 protein, eosinophilic cationic protein, IgE total level, total level of circulating immune complexes, leukocyte elastase and alpha-1 antitrypsin. **Results:** in the group of children with epileptic encephalopathies, an increase in neuroinflammation indicators was revealed in most patients. The average level of neuron-specific enolase is 27.6 ± 5.3 ng/ml compared to 14.2 ± 3.5 ng/ml in the control group. The average S100 protein level is 0.232 ± 0.041 ng/ml compared to 0.092 ± 0.024 ng/ml in the control group. The average level of eosinophilic cationic protein is 39.7 ± 9.4 ng/ml compared with 18.2 ± 5.3 ng/ml in the control group. The average IgE level is 157.3 ± 64.2 IU/ml compared to 42.2 ± 17.5 IU/ml in the control group. The average level of circulating immune complexes is 265.6 ± 54.4 UE/ml compared to 56.8 ± 16.8 UE/ml in the control group. In the group of adult patients with resistant forms of epilepsy, an increase in neuroinflammation indicators was revealed in most patients. The average level of neuron-specific enolase is 19.2 ± 7.2 ng/ml compared to 13.1 ± 4.1 ng/ml in the control group. The average S100 protein level is 0.115 ± 0.037 ng/ml compared to 0.093 ± 0.018 ng/ml in the control group. The average level of eosinophilic cationic protein is 24.2 ± 6.7 ng/ml compared to 18.8 ± 4.7 ng/ml in the control group. The average level of total IgE is 117.9 ± 32.6 IU/ml compared to 53.4 ± 18.2 IU/ml in the control group. The average level of circulating immune complexes is 235.2 ± 43.7 UE/ml compared to 62.6 ± 20.4 UE/ml in the control group. The level of leukocyte elastase was increased in 32 (91.4%) patients, the average level was 267.2 ± 36.8 nmol/min $\times$ ml compared with 175.2 ± 23.8 nmol/min $\times$ ml in the control group. The level of alpha-1 antitrypsin was increased in 33 (94.3%) patients, the average level was 55.2 ± 12.1 ng/ml compared with 26.4 ± 15.6 ng/ml in the control group. **Conclusion:** neuroinflammation is the factor of the development of severe forms of epilepsy and the formation of resistance in epileptic encephalopathies. Epileptic encephalopathies of early childhood according to their etiopathogenesis should be considered as subacute encephalitis, where seizures are only one sign of the pathological inflammatory process. The main clinical aim of the treatment of epileptic encephalopathies is the diagnosis of cumulative antigenic load and the selection of anti-inflammatory therapy.

Keywords: epilepsy, neuroinflammation, encephalopathy

For citation: Sadykov T.R., Generalov V.O., Obodzinskaya T.E., Yugay A.M., Aleksandrenkova A.A., Larionov G.V., Niculina L.V. Neuroinflammation as a Main Etiopathogenetic Factor in the Development of Drug-Resistant Epilepsies and Epileptic Encephalopathies. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(5):56–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-56-66>

ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия, согласно классическому, пусть и устаревшему определению Международной лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE), это заболевание головного мозга, характеризующееся повторными приступами нарушений двигательных, чувствительных, мыслительных или психических функций, возникающих вследствие чрезмерных нейронных разрядов в коре головного мозга. Согласно действующему определению ILAE (2014), «эпилепсия — заболевание головного мозга, соответствующее любому из следующих состояний: 1) не менее двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом более 24 ч; 2) один неспровоцированный (или рефлекторный) эпилептический приступ и вероятность повторных приступов, соответствующая общему риску рецидива

(равному 60% или более) в следующие 10 лет после двух неспровоцированных эпилептических приступов».

С течением времени многократно менялись классификации эпилепсий, и результатом данной эволюции стала классификация эпилепсий по их этиологии. Тем не менее даже по современным канонам сохранена группа эпилепсий так называемой «неизвестной этиологии», заменившая ранее существовавший термин «криптогенные эпилепсии». Наличие эпилепсии неизвестной этиологии требовало проведения все новых исследований, направленных на поиск причины заболевания. Длительное время лечение эпилепсии было симптоматическим, основным подходом являлся подбор терапии на основании возраста дебюта заболевания, типа эпилептических приступов, картины ЭЭГ и результатов нейровизуализации. Воздействие на этиологический фактор применялось ограниченно и не являлось основной задачей

лечения. Так как в основе терапии лежала лишь задача подавления чрезмерного возбуждения нейронов, фармацевтическая промышленность породила десятки различных противосудорожных препаратов от фенобарбитала, чей противосудорожный эффект был открыт во втором десятилетии XX в., до препаратов 3-го поколения, открытых с конца XX в. до наших дней. При этом частота встречаемости медикаментозно-резистентных форм с течением времени существенно не изменялась, несмотря на открытие все новых и новых препаратов, и составляла в среднем около 25–30% [1, 2].

В своей практике мы отмечаем увеличение частоты резистентных к лечению форм эпилепсии детского возраста и частоты форм с прогрессирующим течением (эпилептических энцефалопатий), характеризующихся частыми эпилептическими приступами (преимущественно эпилептическими спазмами и миоклониями), регрессом когнитивных функций и слабым нестойким эффектом противосудорожной терапии. Единственным методом лечения, способным оказать существенный клинический эффект при эпилептических энцефалопатиях, является применение гормональной терапии, однако и ее эффект не всегда стойкий. Несмотря на активную диагностическую работу, причина возникновения эпилептических энцефалопатий зачастую остается неизвестной. В процессе поиска причин одним из механизмов развития тяжелых резистентных к лечению форм эпилепсии предположен механизм нейровоспаления. Нейровоспаление является вариантом воспаления, вовлекающим нервные ткани. При этом воспаление может иметь как инфекционный, так и аутоиммунный характер. В частности, в последние десятилетия именно выявление аутоантител позволило в ряде случаев выявить причину «криптогенной» эпилепсии, подтвердив связь между аутоиммунитетом и эпилепсией. Также в дополнение к повышенной восприимчивости к судорогам, вызванным воспалением, была признана прямая эпилептогенная роль многих специфических аутоантител, в основном направленных против антигенов поверхности нейронов [3, 4].

По данным обширных когортных исследований, у 11–20,5% пациентов с эпилепсией неизвестной этиологии в крови выявлено увеличение уровня специфических антител [5, 6].

И даже при классических вариантах структурной (т.е. имеющей выявленный очаг нарушения структуры мозга) эпилепсии, в частности при мезиальном темпоральном склерозе (склерозе гиппокампа), показано влияние нейровоспаления. Так, в биоптатах гиппокампа пациентов с резистентной к лекарственным препаратам височной эпилепсией и склерозом гиппокампа выявлена активация микроглии, повышенная экспрессия провоспалительных молекул (IL-1, IL-6 и TNF- α), IL-1 β , ядерный фактор каппа-B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) [7, 8]. Более того, именно уровень нейровоспаления оказывал непосредственное влияние на прогноз оперативного лечения у пациентов с мезиальным темпоральным склерозом. В частности, отмечается

прямая зависимость длительного успешного исхода операции (отсутствие рецидива приступов) от уровня воспалительных маркеров. Так, отмечалось снижение сывороточного уровня IL-1 β и IL-6 после оперативного лечения резистентной височной эпилепсии. Динамика снижения коррелировала с исходом операции (точки контроля 12 и 24 мес.) — рецидив приступов сопровождался повышением уровня данных провоспалительных цитокинов [9]. Признаки нейровоспаления были выявлены при ряде форм эпилепсии, имеющих другие первичные причины: генетические факторы (протокадгерин-18 (protocadherin-18), PCDH18), ген SHANK3, гены пути мишени пути млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR), новообразования головного мозга, травмы головного мозга, аномалии развития мозга (включая фокальные корковые дисплазии) [10].

В процессе нейровоспаления цитокины и хемокины активируют микроглию в рамках первичного иммунного ответа в центральной нервной системе. Непрерывная активация микроглии вызывает рекрутирование периферических иммунных клеток, таких как макрофаги и В- и Т-лимфоциты. Эти иммунные клетки могут проникать в мозг через скомпрометированный гематоэнцефалический барьер, вызывая обширное хроническое воспаление и нейродегенеративные эффекты. Далее хроническое нейрональное воспаление приводит к нарушению организации межнейронных синаптических контактов, в частности уменьшению количества дендритных шипиков, редукции дендритных окончаний, увеличению количества аксосоматических типов синапсов. Кроме того, экстравазация альбумина во время повреждения сосудов активирует сигнальный путь рецептора I трансформирующего фактора роста бета (transforming growth factor beta, TGF- β) и способствует эпилептогенезу. Все это ведет к легкости запуска деполяризации и активации эпилептического процесса.

Ключевую роль в эпилептогенезе играют IL-1 β , его рецептор (IL-1R) и антагонист его рецептора (IL-1Ra). IL-1 β стимулирует высвобождение глутамата из астроцитов, снижает повторное поглощение глутамата, что приводит к повышению доступности глутамата, и снижает ингибирующую ГАМК-опосредованную нейротрансмиссию [11]. TNF- α увеличивает высвобождение глутамата микроглией за счет активации глутамины, повышая экспрессию рецептора AMPA и индуцируя эндоцитоз рецептора GABA, что приводит к изменениям в сетях возбудимости [12]. Активация воспаления вызывает эффекты на уровне внеклеточного матрикса, повышая уровни окислительно-восстановительной металлопротеиназы матрикса MMP-9 в эпилептическом мозге [13].

Семейство пентраксинов участвует в иммунном ответе, способствующем развитию эпилепсии. Пентраксин-3 экспрессируется в головном мозге, секретируясь лейкоцитами в ответ на воспалительные сигналы. Взаимодействуя с внеклеточным матриксом, он участвует в ремоделировании AMPA-рецепторов, регулируя возбудимость [14]. Особую роль в активации эпилептогенеза играет активация Toll-like-рецепторов [15].

Другими биомаркерами, повышение уровня которых играет роль в эпилептогенезе, являются трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), тромбоспондин (thrombospondin 1, TSP-1) [16]. Также связь нейровоспаления и эпилептогенеза осуществляется через активацию пути mTOR [17].

В литературе описаны различные механизмы влияния нейровоспаления на развитие лекарственной резистентности. Основным механизмом является индукция дисфункции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) путем разрушения плотных контактов или индуцирования транцитоза, aberrантного ангиогенеза, приводящего к увеличению проницаемости сосудов, что способствует экспрессии воспалительных молекул в астроцитах. При этом дисфункция ГЭБ усиливает экстравазацию альбумина в паренхиму головного мозга и потенциально увеличивает буферный эффект связывания альбумина с лекарствами, снижая функционально значимые уровни свободной фракции антиконвульсантов [18].

Другим механизмом резистентности является увеличение уровня Р-гликопротеина (P-glycoprotein 1, Pgp), что приводит к обратному транспорту лекарственных препаратов, снижая их эффективность. Увеличение уровня Pgp в том числе имеет связь с увеличением уровня циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) и простагландина E_2 . Так была обнаружена связь между экспрессией ЦОГ-2 в нейронах и глии, экспрессией ЦОГ-1 в микроглии и повышенной экспрессией Pgp в микрососудах в резецированной такни пациентов с мезиальной височной эпилепсией [19]. Кроме того, была выявлена связь между уровнем Pgp и активацией пути IL-1 β [20]. Медиаторы воспаления также могут индуцировать посттрансляционные модификации в потенциалзависимых и управляемых рецепторами ионных каналах, снижая чувствительность к противоэпилептическим препаратам [21].

Таким образом, можно говорить о значительной роли нейровоспаления в патогенезе тяжелых резистентных к лечению форм эпилепсии. Классическим вариантом подобных форм эпилепсии являются именно эпилептические энцефалопатии детского возраста, такие как синдромы Веста, Драве, Леннокса–Гасто и др. Для данных форм характерны фебрильно спровоцированные приступы, статусное течение эпилептических приступов, прогрессирующая потеря навыков, резистентность к противосудорожным препаратам, временный эффект лечения («ускользание» эффекта).

Цель исследования — проанализировать возможную роль нейровоспаления в патогенезе тяжелых форм эпилепсии детского возраста и провести аналогичное исследование у пациентов взрослого возраста, страдающих резистентными формами эпилепсии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные 94 пациентов детского возраста (51 девочка, 43 мальчика, средний возраст

20,4 $\pm$ 6,2 мес.) с эпилептическими энцефалопатиями. Проявления патологии соответствовали следующим критериям: ежедневные эпилептические приступы, мультифокальная или диффузная эпилептическая активность высокого индекса пароксизмальности на ЭЭГ, регресс или отсутствие прогресса психомоторного развития после дебюта эпилептических приступов, отсутствие эффекта от 3 и более противозепилептических препаратов в дозе не менее среднетерапевтической. По данным нейровизуализации у 52 пациентов регистрировались структурные потенциально эпилептогенные изменения головного мозга, у 42 пациентов данные изменения отсутствовали. В качестве группы контроля выбраны 42 пациента детского возраста (26 девочек, 16 мальчиков; средний возраст 21,3 $\pm$ 5,7 мес.), находящиеся в ремиссии эпилепсии. Диагноз в этих случаях соответствовал следующим критериям: возраст до 3 лет, наличие в анамнезе судорожных приступов, эпилептическое происхождение которых подтверждалось данными ЭЭГ, стабильная медикаментозная ремиссия, составляющая не менее 10 межприступных интервалов.

Проанализированы данные 35 взрослых пациентов (21 мужчина, 14 женщин, средний возраст 38,3 $\pm$ 7,9 года) с резистентными формами эпилепсии. Диагностика в этих случаях соответствовала следующим критериям: отсутствие эффекта от 3 и более противозепилептических препаратов в дозе не менее средней терапевтической. В качестве группы контроля выбраны пациенты взрослого возраста (47 пациентов, 29 мужчин, 18 женщин, средний возраст 34,2 $\pm$ 8,6 года) с эпилепсией в ремиссии. Для отбора этих случаев использованы следующие критерии: наличие эпилептических приступов в анамнезе, эпилептическое происхождение которых подтверждалось данными ЭЭГ, стабильная медикаментозная ремиссия, составляющая не менее 10 межприступных интервалов.

Этические аспекты

Участие в исследовании предварялось добровольным информированным согласием. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации ВМА 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено экспертами РФФИ.

Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013. The research protocol was approved by RFBR experts.

Всем пациентам проведен анализ маркеров нейровоспаления, показателей напряженности иммунитета. В качестве диагностической панели были выделены следующие показатели (концентрация в сыворотке): нейронспецифическая енолаза, белок S100, эозинофильный катионный белок, общий уровень IgE, суммарный уровень циркулирующих иммунных комплексов. Отдельно проведен анализ уровня лейкоцитарной эластазы и альфа-1-антитрипсина. Расчет

Таблица 1. Сравнение уровня маркеров нейровоспаления у пациентов детского возраста с эпилептическими энцефалопатиями и пациентов, находящихся в ремиссии эпилепсии

Table 1 Comparison of the level of neuroinflammation markers in pediatric patients with epileptic encephalopathies and patients in remission of epilepsy

Маркер/Parameter	Основная группа/ Main group (n = 94)	Группа сравнения/ Comparison group (n = 42)	Статистическая значимость различий/Statistical significance of differences
Нейронспецифическая енолаза/Neuron specific enolase	27,6 ± 5,3 нг/мл	14,2 ± 3,5 нг/мл	p < 0,05
Белок S100/S100 protein	0,232 ± 0,041 нг/мл	0,092 ± 0,024 нг/мл	p < 0,05
Эозинофильный катионный белок/Eosinophilic cationic protein	39,7 ± 9,4 нг/мл	18,2 ± 5,3 нг/мл	p < 0,05
IgE общий/IgE summary	157,3 ± 64,2 МЕ/мл	42,2 ± 17,5 МЕ/мл	p < 0,05
Циркулирующие иммунные комплексы/Circulating immune complexes	265,6 ± 54,4 УЕ/мл	56,8 ± 16,8 УЕ/мл	p < 0,05

Таблица 2. Сравнение уровня маркеров нейровоспаления у пациентов взрослого возраста с резистентными эпилепсиями и пациентов, находящихся в ремиссии эпилепсии

Table 2 Comparison of the level of neuroinflammation markers in adult patients with drug-resistant epilepsy and patients in remission of epilepsy

Маркер/Parameter	Основная группа/ Main group (n = 94)	Группа сравнения/ Comparison group (n = 42)	Статистическая значимость различий/Statistical significance of differences
Нейронспецифическая енолаза/Neuron specific enolase	19,2 ± 7,2 нг/мл	13,1 ± 4,1 нг/мл	p < 0,05
Белок S100/S100 protein	0,115 ± 0,037 нг/мл	0,093 ± 0,018 нг/мл	p > 0,05
Эозинофильный катионный белок/Eosinophilic cationic protein	24,2 ± 6,7 нг/мл	18,8 ± 4,7 нг/мл	p > 0,05
IgE общий/IgE summary	117,9 ± 32,6 МЕ/мл	53,4 ± 18,2 МЕ/мл	p < 0,05
Циркулирующие иммунные комплексы/Circulating immune complexes	235,2 ± 43,7 УЕ/мл	62,6 ± 20,4 УЕ/мл	p < 0,05

статистических показателей проводился в программе MS Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе пациентов детского возраста с эпилептическими энцефалопатиями зафиксировано статистически значимое превышение уровня маркеров нейровоспаления в сравнении с группой пациентов, находящихся в ремиссии (табл. 1).

- Увеличение уровня нейронспецифической енолазы зафиксировано у 88 (93,6%) из 94 пациентов. Средний уровень нейронспецифической енолазы (норма до 17,0 нг/мл) 27,6 ± 5,3 нг/мл.
- Увеличение уровня белка S100 зафиксировано у 86 (91,5%) из 94 пациентов. Средний уровень белка S100 (норма до 0,105 нг/мл) 0,232 ± 0,041 нг/мл.
- Увеличение уровня эозинофильного катионного белка зафиксировано у 84 (89,3%) из 94 пациентов. Средний уровень эозинофильного катионного белка (норма до 24 нг/мл) 39,7 ± 9,4 нг/мл.
- Увеличение общего уровня IgE зафиксировано у 86 (91,5%) из 94 пациентов. Средний уровень IgE (норма для исследованной возрастной группы до 60 МЕ/мл) 157,3 ± 64,2 МЕ/мл.
- Увеличение уровня циркулирующих иммунных комплексов (суммарно) зафиксировано у 90

(94,7%) из 94 пациентов. Средний уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке (норма до 120 УЕ/мл) 265,6 ± 54,4 УЕ/мл.

Значимых различий между подгруппой пациентов со структурными потенциально эпилептогенными нарушениями головного мозга и подгруппой пациентов, не имевших данных нарушений, не зарегистрировано.

В группе пациентов взрослого возраста с резистентными формами эпилепсии зафиксировано статистически значимое превышение уровня маркеров нейровоспаления в сравнении с группой пациентов, находящихся в ремиссии, однако значимость этих различий была меньше, чем в группе пациентов детского возраста (табл. 2).

- Увеличение уровня нейронспецифической енолазы зафиксировано у 19 (54,3%) из 35 пациентов. Средний уровень нейронспецифической енолазы (норма до 17,0 нг/мл) 19,2 ± 7,2 нг/мл.
- Увеличение уровня белка S100 зафиксировано у 20 (57,1%) из 35 пациентов. Средний уровень белка S100 (норма до 0,105 нг/мл) 0,115 ± 0,037 нг/мл.
- Увеличение уровня эозинофильного катионного белка зафиксировано у 17 (48,6%) из 35 пациентов. Средний уровень эозинофильного катионного белка (норма до 24 нг/мл) 24,2 ± 6,7 нг/мл.
- Увеличение общего уровня IgE зафиксировано у 19 (54,3%) из 35 пациентов. Средний уровень

Таблица 3. Сравнение уровня лейкоцитарной эластазы и альфа-1-антитрипсина у пациентов взрослого возраста с резистентными эпилепсиями и пациентов, находящихся в ремиссии эпилепсии**Table 3** Comparison of the level of leukocyte elastase and α_1 -antitrypsin in adult patients with drug-resistant epilepsy and patients in remission of epilepsy

Маркер/Parameter	Основная группа/Main group (n = 94)	Группа сравнения/Comparison group (n = 42)	Статистическая значимость различий/Statistical significance of differences
Лейкоцитарная эластаза/Leukocyte elastase	267,2 ± 36,8 нмоль/мин × мл	175,2 ± 23,8 нмоль/мин × мл	p < 0,05
Альфа-1-антитрипсин/ α_1 -antitrypsine	55,2 ± 12,1 нг/мл	26,4 ± 15,6 нг/мл	p < 0,05

IgE (норма для исследованной возрастной группы до 100 МЕ/мл) 117,9 ± 32,6 МЕ/мл.

- Увеличение уровня циркулирующих иммунных комплексов (суммарно) зафиксировано у 27 (77,1%) из 35 пациентов. Средний уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке (норма до 120 УЕ/мл) 235,2 ± 43,7 УЕ/мл.

С учетом менее выраженных различий между группами пациентов взрослого возраста для уточнения характера нейровоспаления у пациентов взрослого возраста с резистентными формами эпилепсии было проведено расширение спектра диагностики. С этой целью использована панель «Нейро-иммуно-тест» [22] с проведением анализа уровня лейкоцитарной эластазы и альфа-1-антитрипсина. Дополнительная диагностика позволила получить достоверно более высокие показатели маркеров воспаления у пациентов с резистентными формами эпилепсии (табл. 3).

- Увеличение уровня лейкоцитарной эластазы зафиксировано у 32 (91,4%) из 35 пациентов. Средний уровень лейкоцитарной эластазы (норма 150–200 нмоль/мин × мл) 267,2 ± 36,8 нмоль/мин × мл.
- Увеличение уровня альфа-1-антитрипсина зафиксировано у 33 (94,3%) из 35 пациентов. Средний уровень альфа-1-антитрипсина (норма до 30 ИЕ/мл) 55,2 ± 12,1 нг/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нейровоспаление многократно рассматривалось в литературе в качестве этиологического фактора эпилептических энцефалопатий. В частности, при синдроме Веста, являющемся классическим вариантом эпилептических энцефалопатий, доказано участие иммунных и воспалительных процессов в виде изменения концентрации цитокинов в крови и ликворе до лечения и изменение их уровня на фоне лечения, например повышение уровня IL-1Ra, снижение уровня IL-1β в крови, а также снижение CD4⁺ или CD4⁺/CD8⁺ отношения после терапии аденокортикотропного гормона [23]. В другом исследовании выявлено значимое увеличение IL-2, TNF-α, интерферона-альфа (IFN-α) в крови пациентов с синдромом Веста относительно группы здоровых пациентов [24].

В том числе и с активацией воспаления связано развитие синдрома Веста на фоне туберозного склероза, в основе которого лежит активация пути mTOR, принимающего участие в развитии нейровоспаления. По этой причине применение рапамицина оказывает влияние

не только на развитие туберозного склероза, но и на течение синдрома Веста [17]. И именно подавлением нейровоспаления объясняется эффективность гормональной терапии при синдроме Веста [25].

Иммунные и воспалительные факторы были также выявлены и при синдроме Леннокса–Гасто, других эпилептических энцефалопатиях, включая тяжелые миоклонические эпилепсии детства, с чем связывается положительный эффект от применения внутривенной иммуноглобулинотерапии при данном типе эпилептических энцефалопатий [26, 27].

С учетом важной роли нейровоспаления в течении тяжелых форм эпилепсии мы проанализировали уровень воспалительных маркеров у пациентов с эпилептическими энцефалопатиями раннего детского возраста и у взрослых пациентов с резистентными формами эпилепсии. Основными маркерами нейровоспаления в нашем исследовании были выбраны нейронспецифическая енолаза и белок S100. Нейронспецифическая енолаза — гликолитический фермент, обнаруженный в нейронах и нейроэндокринных тканях, принимающий участие как в развитии нейровоспаления, так и в процессах нейропротекции при травматических повреждениях нервных тканей и при нейродегенеративных состояниях. Повышение нейронспецифической енолазы свидетельствует о деградациии экстрацеллюлярного матрикса, пролиферации воспалительных глиальных клеток и ремоделировании актина, что вызывает миграцию активированных макрофагов и микроглии в место повреждения и способствует гибели нейронов [28]. Белок S100B представляет собой белок, связанный с различными неврологическими расстройствами посредством активации пути митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase (MAPK), повышенной экспрессии транскрипционного фактора NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B). Экспрессия этого белка непосредственно нацелена на активацию астроцитов и способствует нейровоспалению. Повышенный уровень S100B используется для оценки высвобождения воспалительных маркеров, оксида азота и зависимой от эксайтотоксичности гибели нейронов [29]. Повышенный уровень нейронспецифической енолазы и белка S100 при эпилепсии и роль данных маркеров в нейровоспалении подтверждена в ряде научных работ [30–32].

Показатели уровня эозинофильного катионного белка и суммарного уровня иммуноглобулина IgE были проанализированы для оценки уровня аллергического воспаления.

Для оценки состояния напряженности иммунитета, в том числе аутоиммунитета, был проанализирован суммарный уровень циркулирующих иммунных комплексов. Данные комплексы представляют собой соединения антитела, антигена и комплемента. Высокий уровень показателя говорит о выраженном воспалении и невозможности в полной мере обеспечить удаление антигенов из организма.

В качестве дополнительных маркеров нейровоспаления была выбрана диагностическая панель «Нейро-иммуно-тест», включающая в себя оценку уровня лейкоцитарной эластазы и альфа-1-антитрипсина, отражающих активность нейровоспалительного процесса и потенциального повреждения гематоэнцефалического барьера.

По результатам полученных данных можно говорить о наличии выраженных признаков нейровоспаления у большинства пациентов — как у детей с эпилептическими энцефалопатиями, так и у взрослых пациентов с резистентными формами эпилепсии. С учетом увеличения уровня маркеров нейровоспаления у большинства пациентов резистентные эпилептические энцефалопатии раннего детского возраста целесообразно рассматривать как подостро текущий энцефалит, а резистентное течение эпилепсии у взрослых оценивать как результат нейровоспаления. При этом панель «Нейро-иммуно-тест» следует расценивать как интегративный показатель оценки нейровоспаления, более чувствительный к выявлению воспаления, чем другие применявшиеся диагностические маркеры.

Для борьбы с нейровоспалением как причиной резистентных эпилепсий в литературе предлагаются различные подходы, основанные на патогенезе воспалительных процессов. В частности, в качестве неспецифического подавления иммунного ответа применяются глюкокортикоиды, антагонисты Toll-подобных рецепторов (TLR), иммуноглобулины, миноциклин (как вещество, подавляющее активацию микроглиального воспаления). Для подавления отдельных звеньев воспаления применяются моноклональные антитела: ритуксимаб (антитела к антигенам CD20), эфализумаб (подавляет активацию Т-лимфоцитов за счет связывания с CD11a), натализумаб (за счет подавления $\alpha 4$ -интегрина), тоцилизумаб (за счет блокирования IL-6), адалимумаб (за счет блокирования TNF- α). Как альтернативный вариант лечения предлагается применение каннабиноидов, ингибирующих активность циклооксигеназы-2, 5-липоксигеназы, снижающих экспрессию простагландинов и лейкотриенов. Отдельным направлением является применение ингибиторов потенциалзависимых калиевых каналов Kv1.3. Для блокирования пути «интерлейкин-1 β –интерлейкин-1–сигнальный рецептор типа 1» возможно применение рекомбинантного варианта белка-антагониста рецептора интерлейкина-1 (анакинра) и ингибитора каспазы-1, являющегося ферментом, участвующим в биосинтезе икотогенного цитокина IL-1 β (белнаказан (VX-765)). В качестве методики

подавления пути mTOR рекомендуется применение эверолимуса (рапамицина) и кетогенной диеты [33].

При этом, несмотря на наличие обоснований воспалительного происхождения эпилепсии, теория нейровоспаления встречает критику, основанную на информации о недостаточной эффективности противовоспалительных методик в лечении данного заболевания, в частности антибиотикотерапии, противовирусной терапии, иммуноглобулинотерапии, плазмафереза. На наш взгляд, данное мнение основано на оценке результатов изолированного применения противовоспалительных методик лечения. Мы рассматриваем нейровоспаление при эпилепсии как полиэтиологический процесс, увеличивающий антигенную нагрузку, приводящий, с одной стороны, к вторичному иммунодефициту, а с другой стороны — к активации аутоиммунных процессов. Разумеется, с учетом подобного механизма течения воспалительного процесса применение изолированных методик лечения не будет эффективным.

Необходимо учитывать, что воспаление у пациентов с резистентными формами эпилепсии может быть как локальным, первично нейрональным (т.е. находящимся в пределах гематоэнцефалического барьера), так и экстрацеребральным, приводящим к проникновению воспалительных факторов через гематоэнцефалический барьер. При этом локальные процессы, увеличивающие проницаемость ГЭБ, способствуют усилению выраженности воспаления. К экстрацеребральному воспалению можно отнести воспаление в близких к мозгу отделах (носоглотка, ротоглотка, слюнные железы), воспаление в кишечнике (выделяется отдельно в силу частоты нарушений и легкости проникновения воспалительных агентов из кишечника), воспаление в отдаленных органах (органы мочеполовой системы, суставы). В целом у пациентов с резистентными формами эпилепсии нейровоспаление является составной частью системного воспаления.

Для выбора оптимального протокола лечения в случае выявления нейровоспаления при эпилепсии по данным скрининговых методик (анализ уровня белка s100, нейронспецифической енолазы, IgE, эозинофильного катионного белка, циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке) представляется целесообразным расширение спектра диагностики за счет проведения анализа крови на другие воспалительные маркеры: фактор некроза опухолей альфа, С-реактивный белок, антистрептолизин О, интерлейкин-6, интерлейкин-8, антинуклеарный фактор. При подозрении на антинейрональный аутоиммунный процесс рекомендуется анализ крови на антитела к рецепторам и синаптическим белкам нейронов (а именно к рецепторам типа NMDA, LGI1, CASPR2, AMPA1, AMPA2, GABAB1), а также антител к миелину. В случае клинических признаков аутоиммунного процесса в кишечнике рекомендуется анализ на уровень кальпротектина и зонулина в кале, а также на уровень антител к сахаромикетам, бокаловидным клеткам кишечника, GP2 в крови.

Для уточнения этиологии нейровоспаления при эпилепсии рекомендуется анализ на содержание в крови и слюне вирусов герпеса 1-го, 2-го и 6-го типа, вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса и отдельно проведение анализа крови на содержание парвовируса В19, обладающего высоким нейровоспалительным потенциалом. Для исключения наличия источника воспаления в ротоглотке следует провести микробиологическое исследование соскоба с ротоглотки и носоглотки. С учетом крайне выраженной нейротропности боррелии обосновано проведение иммуноблотинга IgM и IgG к *Borrelia burgdorferi*. Помимо этого, целесообразно проведение анализа на состав микробиоты кишечника для поиска возможного источника воспаления. Анализ мочи на содержание органических кислот позволяет выявить как сам факт воспаления (за счет определения уровня хинолиновой кислоты, пара-гидроксифенилмолочной, пара-гидроксифенилпировиноградной кислот, соотношения уровня хинолиновой и ксантуреновой кислот), так и определить характер воспаления (за счет анализа уровня бензойной, трикарбиловой, винной, лимонно-яблочной кислот).

Анализируя характер нейровоспаления при эпилепсии, правомерным представляется вывод о полигенности воспаления, т.е. участия в воспалении и бактериальной, и грибковой, и вирусной, и даже паразитарной флоры. Более того, важен даже не индивидуальный вклад каждого из патогенов, а формирование массивного пула антигенов, и задачей лечения является именно снижение суммарной антигенной нагрузки. Другим аспектом характера воспаления при эпилепсии, требующим внимания, является изменение иммунореактивности организма в ответ на антигенную нагрузку. С одной стороны, именно нарушенная иммунореактивность способствует неадекватно слабой реакции на антигенную инвазию, с другой — массивная суммационная антигенная нагрузка ведет к истощению иммунореактивности организма. Оптимальным диагностическим набором для оценки этих показателей является панель «Нейро-иммуно-тест» [22], так как уровень лейкоцитарной эластазы отражает суммарные показатели активности иммунитета, а также уровень выработки провоспалительных цитокинов. Уровень альфа-1-антитрипсина, в свою очередь, отражает комплексные иммунные возможности сыворотки крови.

Таким образом, одними из основных задач лечения пациентов с нейровоспалением при эпилепсии должны быть снижение антигенной нагрузки и иммунозаместительная терапия. Составными частями терапии являются детоксикация, комплексная противовоспалительная терапия, коррекция рациона, митохондриальная терапия, гормональная коррекция. Проведение детоксикации в качестве первого этапа лечения признается крайне важным для снижения антигенной нагрузки и в силу возможной интоксикации при коррекции рациона и противовоспалительной терапии. При признаках выраженной интоксикации проведение плазмафереза позволяет удалить из организма токсины и облегчить работу иммунной системы (при невозможности удаления

иммунных комплексов из организма, что определяется по уровню циркулирующих иммунных комплексов). Другим способом детоксикации становится применение инфузионных вливаний метаболических препаратов, позволяющих скомпенсировать имеющиеся у пациента нарушения внутренних систем детоксикации.

Особая роль в протоколе лечения пациентов с резистентными формами эпилепсии отводится коррекции рациона, в основе чего лежит элиминационный формат диеты на основе имеющихся метаболических особенностей больного. В случае отсутствия противопоказаний применяется формат низкоуглеводной диеты, вплоть до варианта кетогенной диеты, обладающей высоким противовоспалительным эффектом [34].

При наличии нарушений обмена белков проводится элиминация продуктов, содержащих соответствующие имеющейся патологии аминокислоты. Нарушение обмена жиров, соответственно, требует применения низкожировых вариантов диеты.

Основным компонентом протокола коррекции нейровоспаления при резистентных формах эпилепсии является единовременная комплексная терапия антибактериальными, противогрибковыми и противовирусными препаратами для устранения суммационной антигенной нагрузки. Предпочтение отдается парентеральному введению препаратов с целью получения более высокой концентрации действующего вещества в очаге воспаления. В качестве антибактериальных препаратов назначаются антибиотики широкого спектра действия, преимущественно «защищенные» антибиотики, а также препараты, чувствительность к которым была определена по результатам дополнительных исследований. Аналогичный подход применяется в противогрибковой и противовирусной терапии. С учетом выраженного нейровоспалительного процесса, лежащего в основе тяжелых форм эпилепсии, обязательной составляющей терапии является применение высоких доз иммуноглобулинов. Иммуноглобулинотерапия в данной ситуации становится иммунозаместительной, в то время как комплексная антибактериальная, противогрибковая и противовирусная терапия выполняет функцию снижения антигенной нагрузки. Длительность противовоспалительного парентерального курса может составлять от 5 до 10 дней в зависимости от тяжести воспалительного процесса. При необходимости парентеральный курс дополняется пероральным приемом препаратов с более длительным периодом применения. В обязательном порядке данный курс проводится при наличии выявленного воспалительного процесса в кишечнике, так как в этом случае инфекционные процессы приводят к высвобождению в системный кровоток токсических провоспалительных веществ, а повышенная проницаемость кишечника за счет нарушения плотности контактов энтероцитов усугубляет данные процессы.

Помимо подавления патогенных бактерий, грибов и вирусов, также применяется противопаразитарный протокол, особенно в случае прямых (выявление

гельминтов в кале или антител к гельминтам) или косвенных признаков (увеличение сыровоточного уровня эозинофильного катионного белка и общего уровня иммуноглобулина Е) гельминтоза, вносящего свой вклад в суммационную антигенную нагрузку. В качестве клинического признака паразитарной инвазии привлекает внимание циклический характер эпилептических приступов, когда регулярное учащение приступов, появление серийных приступов с постоянным повторяющимся промежутком времени, может совпадать с циклом размножения паразита.

В случае выявления при эпилепсии антинейрональных антител акцент лечения, наоборот, смещается на иммуносупрессию, включающую в себя применение глюкокортикоидов и иммуносупрессоров. При этом данное направление лечения сочетается с противоинфекционной терапией, так как в основе аутоиммунных процессов лежит в том числе и увеличение инфекционной нагрузки, а также механизмы перекрестного действия антител, когда антитела, вырабатываемые в ответ на антигены возбудителя, оказывают негативное влияние на антигены нейрональной ткани организма.

С учетом тесного взаимоотношения воспаления и метаболического фона, при котором воспалительные факторы оказывают непосредственное влияние на метаболические нарушения, а те в свою очередь создают основу для формирования воспалительных изменений, важное значение следует придавать коррекции биохимических нарушений. В первую очередь необходима нормализация функции митохондрий, так как иммунный ответ во многом зависит от состояния митохондриальной функции. Митохондрии являются «центральным хабом» иммунной системы и управляют иммунитетом, модулируя как метаболические, так и физиологические состояния различных типов иммунных клеток [35]. Наряду с применением препаратов, нормализующих митохондриальную функцию (L-карнитин, убихинон, витамины группы В, альфа-липоевая кислота и др.), обосновано применение методик гипербарической оксигенации, озонотерапии, интервальной гипоксии/гиперокситерапии, что может привести к увеличению количества полноценно работающих митохондрий. Помимо лечения, направленного на устранение митохондриальной дисфункции, целесообразна коррекция других выявляемых биохимических нарушений: патологии кислотно-щелочного состояния, бета-окисления жирных кислот, разветвленных и ароматических аминокислот. Нормализация обменных процессов позволяет иммунной системе адекватно реагировать на инфекционные агенты в силу устранения негативного воздействия дисметаболических синдромов на клеточный и гуморальный иммунитет.

Обязательной составляющей терапии является восполнение гормональных дефицитов, имеющих у пациента, в первую очередь дисфункции щитовидной железы и дисбаланса в системе глюкокортикоидов, играющих непосредственную роль в адекватности иммунного ответа при инфекционных процессах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование позволяет считать нейровоспаление основным фактором развития тяжелых форм эпилепсии и формирования резистентности при эпилептических энцефалопатиях, что предполагает необходимость комплексного системного подхода к лечению метаболических и воспалительных нарушений. Эпилептические энцефалопатии раннего детского возраста с учетом их этиопатогенеза правомерно рассматривать в рубрике подострого энцефалита, где судороги являются лишь одним из проявлений патологического воспалительного процесса. Основной клинической задачей ведения случаев эпилептических энцефалопатий является диагностика суммационной антигенной нагрузки и подбор противовоспалительной терапии. Клиническими критериями эффекта терапии становится динамика частоты эпилептических приступов и когнитивного состояния пациента, лабораторными — динамика уровня маркеров нейровоспаления.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia*. 2008;49(7):1230–1238. doi: [10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x)
2. Sultana B, Panzini MA, Veilleux Carpentier A, Comtois J, Rioux B, Gore G, Bauer PR, Kwon CS, Jetté N, Josephson CB, Keezer MR. Incidence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2021;96(17):805–817. doi: [10.1212/WNL.00000000000011839](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011839)
3. Geis C, Planagumà J, Carreño M, Graus F, Dalmau J. Autoimmune seizures and epilepsy. *J Clin Invest*. 2019;129(3):926–940. doi: [10.1172/JCI125178](https://doi.org/10.1172/JCI125178)
4. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiol Rev*. 2017;97(2):839–887. doi: [10.1152/physrev.00010.2016](https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2016)
5. Brenner T, Sills GJ, Hart Y, Howell S, Waters P, Brodie MJ, Vincent A, Lang B. Prevalence of neurologic autoantibodies in cohorts of patients with new and established epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(6):1028–1035. doi: [10.1111/epi.12127](https://doi.org/10.1111/epi.12127)
6. Dubey D, Pittcock SJ, McKeon A. Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy score: Increased specificity and applicability. *Epilepsia*. 2019;60(2):367–369. doi: [10.1111/epi.14649](https://doi.org/10.1111/epi.14649)
7. Beach TG, Woodhurst WB, MacDonald DB, Jones MW. Reactive microglia in hippocampal sclerosis associated with human temporal lobe epilepsy. *Neurosci Lett*. 1995;191(1–2):27–30. doi: [10.1016/0304-3940\(94\)11548-1](https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)11548-1)
8. Crespel A, Coubes P, Rousset MC, Brana C, Rougier A, Rondouin G, Bockaert J, Baldy-Moulinier M,

- Lerner-Natoli M. Inflammatory reactions in human medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Res.* 2002;952(2):159–169. doi: [10.1016/s0006-8993\(02\)03050-0](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)03050-0)
9. Lorigados Pedre L, Morales Chacón LM, Pavón Fuentes N, Robinson Agramonte MLA, Serrano Sánchez T, Cruz-Xenes RM, Díaz Hung ML, Estupiñán Díaz B, Báez Martín MM, Orozco-Suárez S. Follow-Up of Peripheral IL-1 β and IL-6 and Relation with Apoptotic Death in Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy Patients Submitted to Surgery. *Behav Sci (Basel)*. 2018;8(2):21. doi: [10.3390/bs8020021](https://doi.org/10.3390/bs8020021)
 10. Pracucci E, Pillai V, Lamers D, Parra R, Landi S. Neuroinflammation: A Signature or a Cause of Epilepsy? *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):6981. doi: [10.3390/ijms22136981](https://doi.org/10.3390/ijms22136981)
 11. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 2018;281(1):8–27. doi: [10.1111/imr.12621](https://doi.org/10.1111/imr.12621)
 12. Galic MA, Riazzi K, Pittman QJ. Cytokines and brain excitability. *Front Neuroendocrinol.* 2012;33(1):116–125. doi: [10.1016/j.yfrne.2011.12.002](https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2011.12.002)
 13. Bronisz E, Kurkowska-Jastrzębska I. Matrix Metalloproteinase 9 in Epilepsy: The Role of Neuroinflammation in Seizure Development. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:7369020. doi: [10.1155/2016/7369020](https://doi.org/10.1155/2016/7369020)
 14. Pepys MB. The Pentraxins 1975–2018: Serendipity, Diagnostics and Drugs. *Front Immunol.* 2018;9:2382. doi: [10.3389/fimmu.2018.02382](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02382)
 15. Xiang W, Chao ZY, Feng DY. Role of Toll-like receptor/ MYD88 signaling in neurodegenerative diseases. *Rev Neurosci.* 2015;26(4):407–414. doi: [10.1515/revneuro-2014-0067](https://doi.org/10.1515/revneuro-2014-0067)
 16. Lin Z, Gu Y, Zhou R, Wang M, Guo Y, Chen Y, Ma J, Xiao F, Wang X, Tian X. Serum Exosomal Proteins F9 and TSP-1 as Potential Diagnostic Biomarkers for Newly Diagnosed Epilepsy. *Front Neurosci.* 2020;14:737. doi: [10.3389/fnins.2020.00737](https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00737)
 17. Hodges SL, Lugo JN. Therapeutic role of targeting mTOR signaling and neuroinflammation in epilepsy. *Epilepsy Res.* 2020;161:106282. doi: [10.1016/j.epilepsyres.2020.106282](https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2020.106282)
 18. Salar S, Maslarova A, Lippmann K, Nichtweiss J, Weissberg I, Sheintuch L, Kunz WS, Shorer Z, Friedman A, Heinemann U. Blood-brain barrier dysfunction can contribute to pharmacoresistance of seizures. *Epilepsia.* 2014;55(8):1255–1263. doi: [10.1111/epi.12713](https://doi.org/10.1111/epi.12713)
 19. Weidner LD, Kannan P, Mitsios N, Kang SJ, Hall MD, Theodore WH, Innis RB, Mulder J. The expression of inflammatory markers and their potential influence on efflux transporters in drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy tissue. *Epilepsia.* 2018;59(8):1507–1517. doi: [10.1111/epi.14505](https://doi.org/10.1111/epi.14505)
 20. Deng X, Shao Y, Xie Y, Feng Y, Wu M, Wang M, Chen Y. MicroRNA-146a-5p Downregulates the Expression of P-Glycoprotein in Rats with Lithium-Pilocarpine-Induced Status Epilepticus. *Biol Pharm Bull.* 2019;42(5):744–750. doi: [10.1248/bpb.b18-00937](https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00937)
 21. Bazhanova ED, Kozlov AA, Litovchenko AV. Mechanisms of Drug Resistance in the Pathogenesis of Epilepsy: Role of Neuroinflammation. A Literature Review. *Brain Sci.* 2021;11(5):663. doi: [10.3390/brainsci11050663](https://doi.org/10.3390/brainsci11050663)
 22. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммуно-тест»): Медицинская технология. 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. Laboratory diagnostics in the monitoring of patients with endogenous psychosis (“Neuro-immuno-test”): Medical technology. 2nd edition, revised and supplemented. M.: Medical Informational Agency, 2016. (In Russ.).
 23. Shihara T, Miyashita M, Yoshizumi M, Watanabe M, Yamada Y, Kato M. Peripheral lymphocyte subset and serum cytokine profiles of patients with West syndrome. *Brain Dev.* 2010;32(9):695–702. doi: [10.1016/j.braindev.2009.11.001](https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.11.001)
 24. Liu ZS, Wang QW, Wang FL, Yang LZ. Serum cytokine levels are altered in patients with West syndrome. *Brain Dev.* 2001;23(7):548–551. doi: [10.1016/s0387-7604\(01\)00313-8](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(01)00313-8)
 25. Snead OC 3rd. How does ACTH work against infantile spasms? Bedside to bench. *Ann Neurol.* 2001;49(3):288–289. PMID: 11261501.
 26. Carvalho KS, Walleigh DJ, Legido A. Generalized epilepsies: immunologic and inflammatory mechanisms. *Semin Pediatr Neurol.* 2014;21(3):214–220. doi: [10.1016/j.spen.2014.08.003](https://doi.org/10.1016/j.spen.2014.08.003)
 27. Verhelst H, Boon P, Buyse G, Ceulemans B, D’Hooghe M, Meirleir LD, Hasaerts D, Jansen A, Lagae L, Meurs A, Coster RV, Vonck K. Steroids in intractable childhood epilepsy: clinical experience and review of the literature. *Seizure.* 2005;14(6):412–421. doi: [10.1016/j.seizure.2005.07.002](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2005.07.002)
 28. Haque A, Polcyn R, Matzelle D, Banik NL. New Insights into the Role of Neuron-Specific Enolase in Neuro-Inflammation, Neurodegeneration, and Neuroprotection. *Brain Sci.* 2018;8(2):33. doi: [10.3390/brainsci8020033](https://doi.org/10.3390/brainsci8020033)
 29. Langeh U, Singh S. Targeting S100B Protein as a Surrogate Biomarker and its Role in Various Neurological Disorders. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(2):265–277. doi: [10.2174/1570159X18666200729100427](https://doi.org/10.2174/1570159X18666200729100427)
 30. Mu RZ, Liu S, Liang KG, Jiang D, Huang YJ. A Meta-Analysis of Neuron-Specific Enolase Levels in Cerebrospinal Fluid and Serum in Children With Epilepsy. *Front Mol Neurosci.* 2020;13:24. doi: [10.3389/fnmol.2020.00024](https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00024)
 31. Palmio J, Keränen T, Alapirtti T, Hulkkonen J, Mäkinen R, Holm P, Suhonen J, Peltola J. Elevated serum neuron-specific enolase in patients with temporal lobe epilepsy: a video-EEG study. *Epilepsy Res.* 2008;81(2–3):155–160. doi: [10.1016/j.epilepsyres.2008.05.006](https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2008.05.006)
 32. Banote RK, Akel S, Zelano J. Blood biomarkers in epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2022;146(4):362–368. doi: [10.1111/ane.13616](https://doi.org/10.1111/ane.13616)

33. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev.* 2020;72(3):606–638. doi: [10.1124/pr.120.01953](https://doi.org/10.1124/pr.120.01953)
34. Dupuis N, Curatolo N, Benoist JF, Auvin S. Ketogenic diet exhibits anti-inflammatory properties. *Epilepsia.* 2015;56(7):e95–98. doi: [10.1111/epi.13038](https://doi.org/10.1111/epi.13038)
35. Breda CNS, Davanzo GG, Basso PJ, Saraiva Câmara NO, Moraes-Vieira PMM. Mitochondria as central hub of the immune system. *Redox Biol.* 2019;26:101255. doi: [10.1016/j.redox.2019.101255](https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101255)

Сведения об авторах

Тимур Русланович Садыков, кандидат медицинских наук, врач-невролог, заведующий стационарным отделением, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8319-7106>.

veeg.russia@gmail.com

Василий Олегович Генералов, доктор медицинских наук, профессор, врач-невролог, эпилептолог, руководитель клиники, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7328-5698>

planetamed@mail.ru

Татьяна Евгеньевна Ободзинская, врач-психиатр, психотерапевт, заведующая отделением митохондриальной медицины, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3371-7537>

dr.obodzinskaya@gmail.com

Антон Меликсович Югай, врач-невролог, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0005-7190-7413>

tonyacedoc@gmail.com

Ангелина Николаевна Александренкова, врач-биохимик, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4238-5634>

videoeeg@mail.ru

Геннадий Владимирович Ларионов, врач-биохимик, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0006-8893-6402>

videoeeg@mail.ru

Любовь Владимировна Никулина, врач-биохимик, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0003-7778-1079>

videoeeg@mail.ru

Information about the authors

Timur R. Sadykov, Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, Epileptologist, Head of Inpatient Department, Medical Center "PlanetaMed", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8319-7106>

veeg.russia@gmail.com

Vasily O. Generalov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Neurologist, Epileptologist, Head of Medical Center "PlanetaMed", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7328-5698>

planetamed@mail.ru

Tatyana E. Obodzinskaya, Psychiatrist, Psychotherapist, Head of Department of Mitochondrial Medicine of Medical Center "PlanetaMed", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3371-7537>

dr.obodzinskaya@gmail.com

Anton M. Yugay, Neurologist, Medical Center "PlanetaMed", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0005-7190-7413>

tonyacedoc@gmail.com

Angelina A. Aleksandrenkova, Clinical Biochemist, Medical Center "PlanetaMed", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4238-5634>

videoeeg@mail.ru

Gennady V. Larionov, Clinical Biochemist, Medical Center "PlanetaMed", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0006-8893-6402>

videoeeg@mail.ru

Lyubov V. Niculina, Clinical Biochemist, Medical Center "PlanetaMed", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0003-7778-1079>

videoeeg@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The authors declare no conflicts of interest.

Дата поступления 29.04.2023
Received 29.04.2023

Дата рецензии 16.08.2023
Revised 16.08.2023

Дата принятия 05.09.2023
Accepted for publication 05.09.2023