



DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.4.052>
УДК 616.853-08:[612.017.1:616-085]

Зайцев И.И., Лихачев С.А.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Zaitsev I., Likhachev S.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Иммуномодулирующая терапия при лечении фармакорезистентной эпилепсии (обзор литературы)

Immunomodulatory Therapy in Treatment
of Drug-Resistant Epilepsy (Literature Review)

Резюме

Несмотря на прием противоэпилептических лекарственных средств, примерно у 30% пациентов нет контроля над припадками. Фармакорезистентная эпилепсия наносит значительный урон ментальному и физическому здоровью человека, увеличивает риск преждевременной смерти, существенно снижает качество жизни пациента и его семьи, а также повышает нагрузку на систему здравоохранения. Этим продиктована высокая актуальность дальнейшего изучения фундаментальных процессов, обуславливающих развитие и поддержание фармакорезистентной эпилепсии. Концепция нейровоспаления как фактора, ухудшающего течение эпилепсии, открывает широкие возможности по применению иммуномодулирующей терапии для лечения фармакорезистентной эпилепсии. Данная публикация представляет собой обзор современной научной медицинской литературы, посвященной влиянию иммуномодулирующих лекарственных средств на течение эпилепсии.

В статье приведена подробная информация об основных классах лекарственных средств, обладающих влиянием на состояние иммунной системы: глюкокортикостероидах, внутривенном иммуноглобулине, цитостатиках и моноклональных антителах. Согласно имеющимся данным, гормональная терапия позволяет улучшить контроль над припадками у детей с синдромами Веста, Леннокса – Гасто, псевдо-Леннокса и Ландау – Клеффнера, при этих синдромах максимальная эффективность гормональной терапии отмечена у детей с синдромом Веста – у 70% детей достигается ремиссия. Несмотря на то, что применение внутривенного иммуноглобулина человека эффективно при лечении фармакорезистентной эпилепсии у лиц с энцефалитом Расмуссена, а также синдромами Ландау – Клеффнера, Веста и Леннокса – Гасто, изучение влияния внутривенного иммуноглобулина человека на течение эпилепсии на больших выборках детей высокой эффективности не обнаружило: снижение частоты припадков >50% отмечено у 30% детей с фармакорезистентной эпилепсией. В настоящее время есть работы, свидетельствующие о противосудорожном потенциале у цитостатиков и моноклональных антител к воспалительным цитокинам.

Ключевые слова: нейровоспаление, иммуномодуляция, фармакорезистентная эпилепсия, глюкокортикостероиды, внутривенный иммуноглобулин, цитостатики, моноклональные антитела.

Abstract

Despite taking antiepileptic medications, approximately 30% of patients have uncontrolled seizures. Drug-resistant epilepsy causes significant damage to the mental and physical health of a person, increases the risk of premature death, significantly reduces the quality of life of the patient and his family, as well as increases the burden on the health care system. This dictates the high relevance of further study of the fundamental processes that determine the development and maintenance of drug-resistant epilepsy. The concept of neuroinflammation as a factor that worsens the course of epilepsy opens up wide possibilities for the use of immunomodulatory therapy for the treatment of drug-resistant epilepsy. This publication is a review of the current scientific medical literature on the effect of immunomodulatory drugs on the course of epilepsy. The article provides detailed information about the main classes of drugs that have an effect on the state of the immune system: glucocorticosteroids, intravenous immunoglobulin, cytostatics and monoclonal antibodies. According to available data, hormone therapy can improve seizure control in children with West, Lennox – Gastaut, pseudo-Lennox and Landau – Kleffner syndromes, while the maximum effectiveness of hormone therapy is noted in children with West syndrome – remission is achieved in 70% of children. Despite the fact that the use of intravenous human immunoglobulin is effective in the treatment of drug-resistant epilepsy in individuals with Rasmussen encephalitis, as well as Landau – Kleffner, West and Lennox – Gastaut syndromes, the study of the effect of intravenous human immunoglobulin on the course of epilepsy in large samples of children, high efficacy was not found: a decrease in the frequency of seizures of more than >50% was noted in 30% of children with drug-resistant epilepsy. Currently, there are studies indicating an anticonvulsant potential in cytostatics and monoclonal antibodies to inflammatory cytokines.

Keywords: neuroinflammation, immunomodulation, pharmacoresistant epilepsy, glucocorticosteroids, intravenous immunoglobulin, cytostatics, monoclonal antibodies.

■ ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия является полиэтиологическим заболеванием, в основе которого лежит дисбаланс между процессами возбуждения и торможения в центральной нервной системе. Согласно действующей в настоящее время классификации эпилепсии от ILAE по этиологии эпилепсию подразделяют на следующие типы: генетическая, структурная, метаболическая, иммунная, инфекционная и неизвестная [1]. Стоит отметить, что кроме самой первопричины эпилепсии есть ряд сопутствующих факторов, способных оказать влияние на течение заболевания. Ответ на вопрос: «Почему у двух сопоставимых по соматическому и неврологическому статусу пациентов с одним и тем же заболеванием получается абсолютно разный эффект на проводимое лечение?» – находится за пределами классической эпилептологии. Исследования на стыке неврологии и иммунологии продемонстрировали тесную связь между функциональной активностью ЦНС и реактивностью иммунитета. Ключевым субстратом концепции нейровоспаления выступает дисбаланс между воспалительными и противовоспалительными цитокинами [2–4]. Для глубокого понимания темы необходимо обратиться к основам нейрофизиологии и иммунологии.

Цитокины – это пептидные вещества, обладающие высокой биологической активностью, функция которых непосредственно связана



с иммунитетом и кроветворением [5]. Цитокины подразделяют на интерлейкины, факторы некроза опухолей, факторы роста, хемокины и колониестимулирующие факторы [5]. В настоящее время изучено более трех десятков цитокинов, часть из которых оказывает дублирующий эффект на клеточные процессы, а часть контролирует реакции, находящиеся в антагонизме. Цитокины регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют тип и длительность иммунного ответа, усиливают или подавляют рост клеток, влияют на их дифференцировку и степень функциональной активности [5]. В основе всех вышеуказанных реакций лежат два фундаментальных метаболических клеточных процесса – возбуждения и торможения. Существуют цитокины воспалительные (возбуждающие) и противовоспалительные (тормозящие). К воспалительным цитокинам относят интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), фактор некроза опухолей альфа (ФНО α). К противовоспалительным цитокинам относят антагонист рецептора интерлейкина 1 (ИЛ-1РА), интерлейкин-4 (ИЛ-4) и интерлейкин-10 (ИЛ-10) [5]. Ответ на вопрос о том, как же связаны цитокины и нервная система, становится понятен при детальном изучении клеточного устройства головного мозга. Структурными и функциональными единицами ЦНС являются нейроны, благодаря слаженной работе которых и возможна высшая нервная деятельность. Функция жизнеобеспечения нейрона «ложится на плечи» нейроглии, количество клеток которой как минимум в 5 раз превосходит количество самих нейронов. Клетки нейроглии подразделяются на макроглию (эпендимная глия, астроглия и олигодендроциты) и микроглию. Нас интересуют именно клетки микроглии, которые по своему происхождению являются мезенхимальными клетками, развиваются из периваскулярных макрофагов мозга и относятся к макрофагально-моноцитарной системе. На протяжении долгого времени общепринятым было мнение о том, что клетки микроглии не играют значительной роли в работе ЦНС и выполняют лишь иммунную функцию. Взгляд на роль микроглии изменился благодаря нескольким фундаментальным работам, выполненным в начале прошлого десятилетия. Исследования на стыке сфер нейрофизиологии и иммунологии выявили, что клетки микроглии способны модулировать функциональную активность нейронов [6]. Концепция нейровоспаления как одного из звеньев эпилептогенеза основана на гипотезе о дисбалансе уровней воспалительных и противовоспалительных цитокинов, оказывающих соответственно возбуждающий (проэпилептогенный) и тормозящий (противоэпилептогенный) эффект [2–4]. Согласно имеющимся клиническим и экспериментальным данным, в той или иной степени воздействовать на функциональную активность нейронов могут воспалительные и противовоспалительные цитокины [2–4]. В настоящее время нет единого мнения о том, какие из цитокинов вносят основной вклад в эпилептогенез, в разных работах различным цитокинам (или их комбинациям) отводится ключевая роль [2–4].

Воспалительные цитокины оказывают на нейроны возбуждающий эффект посредством модулирования степени функциональной активности клеточных структур, непосредственно связанных с процессом генерации импульса. Имеется достаточное количество экспериментальных работ, выполненных *in vivo* и *in vitro*, продемонстрировавших,

что под воздействием воспалительных цитокинов значительно повышается активность возбуждающих глутаматных рецепторов (АМПА-рецепторов и НМДА-рецепторов, которые обеспечивают быстрый ток Ca^{2+} в клетку), снижается активность тормозных ГАМК-рецепторов (главный «тормозной» канал, обеспечивает ток Cl^- в клетку), а также изменяется активность натриевых вольтаж-зависимых ионных каналов (обеспечивают возбуждение посредством тока натрия в клетку) [7]. Также у ряда воспалительных цитокинов есть доказанная способность «дирижировать» цитокиновыми каскадами посредством индукции синтеза других воспалительных цитокинов. Противовоспалительные цитокины оказывают свой эффект посредством конкурирующего связывания с рецептором, являющимся общим с воспалительным цитокином, так, ИЛ-1 РА конкурирует с ИЛ-1 за интерлейкин-1 рецептор (ИЛ-1Р) [5]. Кроме того, противовоспалительные цитокины способны снижать выработку воспалительных цитокинов. Цитокиновые каскады находятся в постоянном динамическом равновесии и в норме регулируются по механизму обратной связи. Именно дисбаланс между реализующей воспаление (возбуждение) и воспаление лимитирующей цитокиновыми системами и способствует быстрому гипервозбуждению нейрона, тем самым играя роль катализатора эпилептогенеза [2–4].

В арсенале современной фармакологии есть лекарственные средства, способные оказывать непосредственное влияние на иммунитет. Большинство из них обладают широким спектром действия и оказывают неспецифический эффект, то есть влияют на всю систему иммунитета в целом. К таким лекарственным средствам относят глюкокортикостероиды (ГКС), цитостатики и внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ). Таргетным воздействием на определенное звено иммунитета, например класс клеток или цитокин, обладают моноклональные антитела (МА). Концепция нейровоспаления как фактора, отягощающего течение эпилепсии, открывает возможности по применению вышеуказанных лекарственных средств с целью иммуномодуляции, подразумевающей под собой устранение дисбаланса между воспалительными и противовоспалительными цитокинами [2–4]. Далее мы приводим обзор научной литературы, посвященной основным иммуномодулирующим лекарственным средствам, применяемым для лечения фармакорезистентной эпилепсии (ФРЭ).

■ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

История применения ГКС для лечения ФРЭ уходит в середину прошлого века. Изначально данные лекарственные средства применялись с целью купирования отека головного мозга у пациентов со статусным течением эпилепсии. Улучшение контроля над припадками на фоне гормональной терапии у тяжелобольных пациентов навело исследователей на мысль о наличии у ГКС сильного противосудорожного эффекта. Несмотря на их широкое применение в эпилептологии, до сих пор точно не известен механизм, посредством которого ГКС улучшают контроль над припадками. Считается, что ГКС реализуют свой терапевтический эффект посредством биологических реакций, приводящих к снижению возбудимости нейронов [8]. Продемонстрировано, что ГКС приводят к изменению функциональной активности возбуждающих глутаматных



рецепторов (АМПА и НМДА) и тормозных ГАМК-рецепторов [9, 10]. Также ГКС обладают мембраностабилизирующим действием и изменяют проницаемость гематоэнцефалического барьера [11]. Свой основной противовоспалительный эффект ГКС реализуют посредством взаимодействия с генетическим аппаратом клетки, активируя экспрессию генов, кодирующих противовоспалительные цитокины [12]. В больших дозах ГКС оказывают неспецифический иммуносупрессивный эффект: значительное изменение цитокинового профиля приводит к срыву тонких процессов ауторегуляции и угнетению иммунитета [12].

В силу хорошего терапевтического ответа на применение ГКС ряд детских эпилептических синдромов был отнесен к группе стероид-чувствительных эпилептических энцефалопатий. Гормональная терапия позволяет улучшить контроль над припадками у детей с синдромами Веста, Леннокса – Гасто, псевдо-Леннокса и Ландау – Клеффнера [13–17]. Среди вышеперечисленных синдромов максимальная эффективность гормональной терапии отмечена у детей с синдромом Веста: примерно у 70% детей достигается ремиссия [13]. Отдельно стоит отметить, что ГКС являются крайне высокоэффективными при лечении эпилепсии, опосредованной аутоиммунным энцефалитом, например анти-ГАМК или анти-НМДА энцефалитом [18, 19]. Гормональное лечение в случаях аутоиммунного энцефалита выступает этиотропной терапией, позволяющей быстро взять под контроль системное заболевание и нивелировать его клинические проявления, в том числе и купировать ФРЭ, являющуюся лишь «дымом от аутоиммунного пожара в ЦНС». Аутоиммунные энцефалиты являются редкими и крайне опасными заболеваниями и ведутся по протоколам, схожим с протоколами по лечению других аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка [19, 20]. В отличие от аутоиммунных энцефалитов, вышеупомянутые стероид-чувствительные эпилептические энцефалопатии широко распространены и полиэтиологичны: различные структурные, генетические и метаболические причины могут привести к развитию схожей клинической симптоматики [15, 21]. Вероятно, ключ к пониманию данной проблемы находится в сфере нейровоспаления. Так, недавние исследования продемонстрировали, что у детей синдромом Леннокса – Гасто, вне зависимости от причины развития эпилепсии, обнаруживаются схожие изменения метаболизма в участках головного мозга, связанных с лимбической системой, нейроны которой в силу своих анатомо-функциональных особенностей обладают наибольшей экспрессией рецепторов к цитокинам [22]. Схожая ситуация прослеживается и у детей с синдромом Веста: вне зависимости от этиологии, у детей с инфантильными спазмами уровни воспалительных цитокинового были достоверно выше, чем у здоровых младенцев [23].

Исходя из гипотезы о нейровоспалении, становится понятна высокая эффективность применения ГКС для лечения данных синдромов, не имеющих под собой аутоиммунной природы. В случае стероид-чувствительных эпилептических энцефалопатий гормональная терапия воздействует не на аутоиммунную (антитела к рецепторам), а на иммунную (дисбаланс воспалительных и противовоспалительных цитокинов) причину эпилептогенеза, посредством чего и улучшает контроль над припадками. Изменение цитокинового профиля крови на фоне приме-

нения гормональной терапии зафиксировано в нескольких исследованиях с участием детей с синдромом Веста [23, 24]. Продемонстрировано, что у детей с синдромом Веста плазменные уровни ИЛ-2, ИЛ-8 и ФНО α были достоверно выше, чем у группы здоровых детей. После применения курса гормональной терапии у 60% детей была достигнута клинико-электроэнцефалографическая ремиссия, а уровни воспалительных цитокинов стали ниже, чем до начала лечения [23]. Стоит отметить, что в настоящее время не установлено, какие именно из цитокинов являются маркером хорошего терапевтического эффекта от применения ГКС для лечения ФРЭ у детей.

■ ВНУТРИВЕННЫЙ ИММУНОГЛОБУЛИН

В настоящее время внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) занимает достойную позицию в арсенале медицины и широко применяется для поддерживающей терапии у лиц с иммунодефицитом, а также для лечения аутоиммунных заболеваний, в том числе и неврологического профиля [25]. Применение ВВИГ для лечения ФРЭ изучено гораздо хуже, механизмы, посредством которых ВВИГ улучшает контроль над припадками, все еще дискуссионны [8]. Считается, что противосудорожный эффект ВВИГ связан с влиянием на систему комплемента, цитокиновые каскады, аутоантитела и клеточные процессы [8]. По аналогии с ГКС, применение ВВИГ у пациентов с ФРЭ, манифестировавшей на фоне аутоиммунного энцефалита, подавляет основной аутоиммунный процесс и, как следствие, нивелирует его клинические проявления, в том числе и рефрактерные к базисной противосудорожной терапии припадки [19, 20]. Имеется ряд публикаций, свидетельствующих об улучшении контроля над припадками при применении ВВИГ для лечения ФРЭ у лиц с энцефалитом Расмуссена, а также синдромами Ландау – Клеффнера, Веста и Леннокса – Гасто [26–28]. Эффективность ВВИГ при лечении вышеуказанных синдромов значительно уступает гормональной терапии [28, 29]. В изучении влияния ВВИГ на течение эпилепсии на больших выборках детей высокой эффективности не обнаружено: снижение частоты припадков >50% отмечено у 30% детей с ФРЭ [30]. В силу недостаточной клинической эффективности, по сравнению с ГКС, в купе с высокой ценой и риском выраженных аллергических реакций ВВИГ все еще ограниченно применяется для лечения ФРЭ у детей.

■ ЦИТОСТАТИКИ

В гетерогенную группу цитостатиков входят лекарственные средства с различными механизмами действия, объединенные общей способностью значительно подавлять процессы роста и пролиферации, а также вызывать гибель клеток [31]. Благодаря своим биологическим эффектам цитостатики являют собой базисную терапию в лечении онкологических и системных заболеваний [31]. По аналогии с ГКС и ВВИГ цитостатики относятся к терапии выбора при лечении аутоиммунных энцефалитов [20]. Учитывая высокую чувствительность иммунной системы к действию цитостатиков и доказанную связь между нейровоспалением и эпилептогенезом, можно предположить наличие у цитостатиков противосудорожного эффекта. В настоящее время есть единичные работы,



продемонстрировавшие наличие противосудорожного эффекта у цитостатиков [8]. У грызунов с искусственной моделью височной эпилепсии было достигнуто улучшение контроля над припадками на фоне применения циклоспорина А и такролимуса [32, 33]. Отсутствие данных о влиянии на эпилепсию у людей, значительная частота побочных эффектов и высокая степень межлекарственного взаимодействия цитостатиков, в том числе и с большинством противосудорожных, делает маловероятным применение цитостатиков для иммуномодулирующей терапии у детей с ФРЭ в ближайшее время.

■ МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

Сам факт существования лекарственных средств на основе моноклональных антител (МА) стал возможен благодаря прорыву в клеточных технологиях. Сложный и многоэтапный фармакологический процесс позволит создать МА с определенным эффектом [34]. МА представляют собой пример медицины будущего, а именно таргетного воздействия на определенный тип клеток или даже на конкретные медиаторы иммунного ответа [35]. Благодаря своей высокой селективности и хорошему терапевтическому эффекту МА нашли применение при лечении многих аутоиммунных, иммунных и онкологических заболеваний [35]. Исходя из концепции о дисбалансе между «воспаление реализующей» и «воспаление лимитирующей» системами как факторе, отягощающем течение эпилепсии, было начато изучение влияния на течение эпилепсии МА к цитокинам. Имеется несколько исследований, посвященных МА к цитокинам. На фоне применения генно-инженерного ИЛ-1РА был остановлен СРЭС у детей в остром периоде Febrile infection-related epilepsy syndrome, заболевания иммунопатологической природы, этиология которого ранее считалась неизвестной [36, 37]. Также применение МА к воспалительному цитокину ИЛ-6 позволило купировать суперрефрактерный эпилептический статус (СРЭС) у 6 из 7 пациентов [38]. В данном исследовании у 6 из 7 пациентов причина развития эпилепсии не была установлена, а применение широкого спектра антиконвульсантов и иммуносупрессивной терапии не оказало терапевтического эффекта. В среднем потребовалось три дня с момента введения МА к ИЛ-6, чтобы СРЭС прекратился [38]. Применение МА к ФНОα оказало хороший терапевтический эффект у пациентов с энцефалитом Расмуссена: у исследуемой выборки было отмечено достоверное снижение частоты и интенсивности припадков, а у части пациентов было достигнуто улучшение в нервно-психическом развитии [39]. Вышеуказанные клинические работы не только продемонстрировали МА как высокоэффективные лекарственные средства при лечении труднокурабельных форм эпилепсии, но и дополнительно подтвердили роль нейровоспаления в патогенезе ФРЭ. Обсуждая достоинства МА в лечении ФРЭ, нельзя не сказать про серьезные побочные эффекты, патогномоничные данной группе лекарственных средств. В силу высокой цены и значительного риска сопутствующего урона здоровью пациента, МА даже в классической для них сфере онкологии применяются осторожно и относятся к резервным препаратам. Среди описанных в научной медицинской литературе случаев применения МА для лечения ФРЭ большинство пациентов были

в критическом состоянии, когда риск смерти от эпилепсии в разы превосходил риски, связанные побочными эффектами от МА.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные за последние десятилетия данные о связи нейровоспаления и эпилептогенеза открывают широкие возможности по применению иммуномодулирующей терапии для лечения ФРЭ. Дисбаланс между системой воспалительных и противовоспалительных цитокинов, обуславливающий нейровоспаление, способствующее утяжелению течения эпилепсии, является крайне перспективной мишенью для применения иммуномодулирующей терапии. Основываясь на том, что даже среди эпилепсий, чувствительных к тому или иному способу иммуномодулирующей терапии, есть часть пациентов, абсолютно рефрактерных к, казалось бы, идеальному способу лечения данной формы эпилепсии, можно предположить, что за этим гетерогенным ответом на терапию лежит генетически обусловленная степень реактивности иммунитета. Этим продиктована необходимость проведения фундаментального исследования, направленного на выявление цитокинов – маркеров фармакорезистентного течения эпилепсии у детей. На основе полученных данных будет возможно дальнейшее изучение связи нейровоспаления и эпилепсии и как прикладной результат подобного проекта разработка персонализированного подхода к применению иммуномодулирующей терапии для лечения ФРЭ у пациентов детского возраста.

Возвращаясь к иммуномодулирующим лекарственным средствам при лечении ФРЭ, стоит отметить, что на современном этапе гормональная терапия по-прежнему занимает первое место. Учитывая, что гормональная терапия применяется длительными курсами, сопровождается патогномичным для нее спектром побочных реакций, а целевой контроль достигается примерно у половины пациентов, большим практическим эффектом будет выявление факторов – предикторов хорошего (снижение частоты припадков на 50% и более) терапевтического ответа на применение ГКС для лечения ФРЭ у детей.

Вклад авторов: общее руководство и идея – Лихачев С.А.; подготовка текста статьи – Зайцев И.И.; подготовка списка литературы – Зайцев И.И.

Authors' contribution: general management and idea – Likhachev S.; preparation of the text of the article – Zaitsev I.; preparation of the list of references – Zaitsev I.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Scheffer I.E. (ed.) (2016) Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate-Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open*, vol. 1, no 1–2, pp. 37–44. doi: 10.1002/epi4.5. eCollection 2016 Sep.
2. Li G. (ed.) (2011) Cytokines and epilepsy. *Seizure*, vol. 20, no 3, pp. 249–256.
3. Sinha S., Patil S.A., Jayalekshmy V., Satishchandra P. (2008) Do cytokines have any role in epilepsy? *Epilepsy Research*, vol. 82, pp. 171–176.



4. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. (2019) Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nat Rev Neurol*, vol. 15, no 8, pp. 459–472.
5. Teletaeva G. (2007) Citokiny i protivopuholevyj immunitet [Cytokines and antitumor immunity]. *Prakticheskaya onkologiya*, vol. 8, no 4, pp. 211–218.
6. Devinsky O, Vezzani A, Najjar S, De Lanerolle N.C., Rogawski M.A. (2013) Glia and epilepsy: excitability and inflammation. *Trends in Neurosciences*, vol. 36, no 3, pp. 174–184.
7. Riazi K, Galic M., Pittman Q. (2010) Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: Cytokines and brain excitability. *Epilepsy Research*, vol. 89, pp. 34–42.
8. Melvin J., Hardison H. (2014) Immunomodulatory Treatments in Epilepsy. *Seminars in Pediatric Neurology*, vol. 21, no 3. pp. 232–237.
9. Yu N., Liu H., Di Q. (2013) Modulation of Immunity and the Inflammatory Response: A New Target for Treating Drug-resistant Epilepsy. *Current Neuropharmacology*, vol. 11, pp. 114–127.
10. Tolmacheva E., Oitzl M.S., van Luijtelaar G. (2012) Stress, glucocorticoids and absences in a genetic epilepsy model. *Hormones and Behavior*, vol. 61, pp. 706–710.
11. Pachte J.S., De Vries H.E., Fabry Z. (2003) The Blood-Brain Barrier and Its Role in Immune Privilege in the Central Nervous System. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, vol. 62, no 6, pp. 593–604.
12. Borisova E. (2007) Klinicheskaya farmakologiya parenteral'nyh, form glyukokortikosteroidov [Clinical pharmacology of parenteral, forms of glucocorticosteroids]. *General medicine*, vol. 3, pp. 17–24.
13. D'Alonzo R., Rigante D., Mencaroni E., Esposito S. (2018) West Syndrome: A Review and Guide for Paediatricians. *Clinical Drug Investigation*, vol. 38, pp. 113–124.
14. Pera M.C. (ed.) (2015) Intravenous methylprednisolone pulse therapy for children with epileptic encephalopathy. *Functional Neurology*, vol. 30, no 3, pp. 173–179.
15. Asadi-Pooya A.A. (2018) Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurological Sciences*, vol. 39, pp. 403–414.
16. Fujii A., Oguni H., Hirano Y., Osawa M. (2010) Atypical Benign Partial Epilepsy: Recognition Can Prevent Pseudocatastrophe. *Pediatric Neurology*, vol. 43, no 6, pp. 411–419.
17. Moresco L., Bruschetti M., Calevo M.G., Moresco S.L. (2018) Pharmacological treatment for Continuous spike-wave during Slow Wave Sleep syndrome and Landau – Kleffner Syndrome (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 9. doi: 10.1002/14651858.CD013132.
18. Titulaer M.J. (ed.) (2013) Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*, vol. 12, pp. 157–165.
19. Toledano M., Britton J.W., McKeon A. (eds.) (2014) Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology*, vol. 82, pp. 1578–1586.
20. Dutra L.A. (ed.) (2018) Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, vol. 76, no 1, pp. 41–49.
21. Shandra O., Moshe S.L., Galanopoulou A.S. (2017) Inflammation in Epileptic Encephalopathies. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, vol. 108, pp. 59–84.
22. Archer J.S., Warren L.A.E., Jackson Gr.D., Abbott D.F. (2014) Conceptualizing Lennox–Gastaut syndrome as a secondary network epilepsy. *Frontiers in neurology*, vol. 30, no 5, pp. 225. doi: 10.3389/fneur.2014.00225. eCollection 2014.
23. Yamanaka G. (ed.) (2018) Serial Analysis of Multiple Serum Cytokine Responses to Adrenocorticotrophic Hormone Therapy in Patients With West Syndrome. *Journal Child Neurology*, vol. 33, no 8, pp. 528–533.
24. Shihara T. (ed.) (2010) Peripheral lymphocyte subset and serum cytokine profiles of patients with West syndrome. *Brain & Development*, vol. 32, pp. 695–702.
25. Nikitin S., Boriskina L. (2019) Immunoglobuliny v nevrologicheskoy praktike: obzor literatury [Immunoglobulins in neurological practice: a literature review]. *Neuromuscular Diseases*, vol. 9.
26. Villani F. (ed.) (2001) Positive response to immunomodulatory therapy in an adult patient with Rasmussen's encephalitis. *Neurology*, vol. 56, pp. 248–250.
27. Arts W.F., Aarsen F.K., Scheltens-de Boer M., Catsman-Berrevoets C.E. (2009) Landau-Kleffner syndrome and CSWS syndrome: Treatment with intravenous immunoglobulins. *Epilepsia*, vol. 50, no 7, pp. 55–58.
28. Geva-Dayana K. (ed.) (2012) Immunoglobulin Treatment for Severe Childhood Epilepsy. *Pediatric Neurology*, vol. 46, pp. 375–381.
29. Matsuura R. (ed.) (2016) Intravenous immunoglobulin therapy is rarely effective as the initial treatment in West syndrome: A retrospective study of 70 patients. *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 368, pp. 140–144.
30. Billiau A.D. (ed.) (2007) Intravenous Immunoglobulins in Refractory Childhood-onset Epilepsy: Effects on Seizure Frequency, EEG Activity, and Cerebrospinal Fluid Cytokine Profile. *Epilepsia*, vol. 48, no 9, pp. 1739–1749.
31. Hanusova V., Skalova L., Kralova V., Matouskova P. (2015) Potential Anti-cancer Drugs Commonly Used for Other Indications. *Current Cancer Drug Targets*, vol. 15, pp. 35–52.
32. Jung S. (ed.) (2012) The immunosuppressant cyclosporin A inhibits recurrent seizures in an experimental model of temporal lobe epilepsy. *Neuroscience Letters*, vol. 529, pp. 133–138.
33. Nishimura T., Imai H., Minabe Y., Sawa A., Kato N. (2006) Beneficial effects of FK506 for experimental temporal lobe epilepsy. *Neuroscience Research*, vol. 56, pp. 386–390.
34. Budchanov Y. (2016) Monoklonal'nye antitela: ot sozdaniya do klinicheskogo primeneniya [Monoclonal Antibodies: from Development to Clinical Application]. *Clinical oncohematology*, vol. 9, no 3, pp. 237–244.
35. Shepard H.M., Phillips G.L., Thanos C.D., Feldmann M. (2017) Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. *Clinical Medicine*, vol. 17, no 3, pp. 220–232.
36. Kenney-Jung D.L. (ed.) (2016) Febrile infection-related epilepsy syndrome treated with anakinra. *Annals of Neurology*, vol. 80, no 6, pp. 939–945.
37. Yang J., Nataraj S., Sattar S. (2021) Successful treatment of pediatric FIRES with anakinra. *Pediatric Neurology*, vol. 114, pp. 60–61.
38. Jun J. (ed.) (2018) Tocilizumab Treatment for New Onset Refractory Status Epilepticus. *Annals of Neurology*, vol. 84, no 6, pp. 940–945.
39. Lagarde S. (ed.) (2016) Anti-tumor necrosis factor alpha therapy (adalimumab) in Rasmussen's encephalitis: An open pilot study. *Epilepsia*, vol. 57, no 6, pp. 956–966.

Подана/Submitted: 17.11.2021

Принята/Accepted: 13.12.2021

Контакты/Contacts: garikzaitcev@yandex.ru