

Постинфекционная эпилепсия (обзор литературы)

С. В. Лобзин, д.м.н., проф., акад. Петровской академии наук и искусств, вице-президент Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, зав. кафедрой неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова¹

А. Ю. Улитин, д.м.н., проф., нейрохирург высшей квалификационной категории, заслуженный врач России, главный внештатный специалист-нейрохирург Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, проф. кафедры нейрохирургии¹, зав. кафедрой нейрохирургии с курсом нейрофизиологии²

А. В. Василенко, к.м.н., врач – невролог-эпилептолог, нейрофизиолог, психиатр, ассистент кафедры неврологии им. академика С.Н. Давиденкова¹, зав. учебной частью, доцент кафедры нейрохирургии с курсом нейрофизиологии²

Л. С. Онищенко, к.б.н., с.н.с. лаборатории электронной микроскопии и иммуногистохимии³

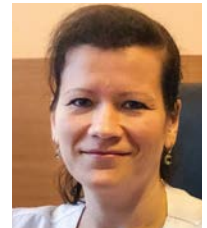
Е. А. Горлова, клинический ординатор кафедры нейрохирургии с курсом нейрофизиологии²



С. В. Лобзин



А. Ю. Улитин



А. В. Василенко



Л. С. Онищенко



Е. А. Горлова

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ИМО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург

Postinfectious epilepsy (literature review)

S. V. Lobzin, A. Yu. Ulitin, A. V. Vasilenko, L. S. Onishchenko, E. A. Gorlova

North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov; National Medical Research Centre n.a. V.A. Almazov; Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia; Saint Petersburg, Russia

Резюме

В последнее время получено большое количество доказательств о возможном участии воспалительных процессов в эпилептогенезе. Так, в ряде исследований было установлено увеличение синтеза специфических медиаторов воспаления в головном мозге пациентов и соответственно активации некоторых провоспалительных путей в очагах приступов, а также участие оксидативного стресса. Также появились сведения о том, что некоторые хронические инфекции, такие как нейrocистеркоз, ВИЧ и герпес, не вызывая острой церебральной патологии, способны провоцировать эпилептические приступы и даже формирование в дальнейшем рефрактерной эпилепсии. В обзоре суммируются экспериментальные и клинические данные исследований о связи эпилепсии с хронически протекающими инфекционными заболеваниями и нейровоспалением.

Ключевые слова: эпилептогенез, нейровоспаление в клинике и эксперименте, хронические инфекции.

Summary

Recently, a large amount of evidence has been obtained on the possible involvement of inflammatory processes in epileptogenesis. Thus, in a number of studies, an increase in the synthesis of specific inflammatory mediators in the brain of patients and, accordingly, the activation of some pro-inflammatory pathways in the foci of seizures, as well as the participation of oxidative stress, was found. There was also information that some chronic infections, such as neurocysticercosis, HIV and herpes, without causing acute cerebral pathology, can provoke epileptic seizures and even the formation of refractory epilepsy in the future. This review summarizes the experimental and clinical data from studies on the relationship between epilepsy and chronic infectious diseases and neuroinflammation.

Key words: epileptogenesis, neuroinflammation in the clinic and experiment, chronic infections.

Актуальность проблемы, роль воспаления в патогенезе и течении эпилепсии

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний головного мозга и характеризуется устойчивой предрасположенностью к возникновению эпилеп-

тических приступов. Несмотря на развитие современных медикаментозных и хирургических методов лечения, примерно в трети случаев заболевания они оказываются недостаточно эффективными. На данный момент существуют несколько теорий этиопатогенетических механизмов формирования эпилептиче-

ского процесса, приводящих к возникновению эпилептических приступов. Однако и по сей день существуют пробелы, являющиеся препятствием к разработке новых эффективных профилактических методов лечения эпилепсии, в том числе и ее фармакорезистентной (рефрактерной) формы.

Существует множество исследований, которые подтверждают значительную роль воспаления головного мозга в эпилептогенезе (С. Eriksson, A. M. Van Dam, P. J. Lucassen *et al.*, 1999; S. Sinha *et al.*, S. A. Patil, V. Jayalekshmy, P. Satishchandra, 2008; A. Friedman and R. Dingledine, 2011; A. Vezzani and A. Friedman, 2011; A. Vezzani, J. French, T. Bartfai, T. Baram, 2011; D. Xu, S. D. Miller, S. Koh, 2013; T. Shimada, T. Takemiya, H. Sugiura, K. Yamagata, 2014). На основании экспериментальных моделей и клинических данных было доказано влияние эпилептических приступов на возникновение иммунных реакций и усиление синтеза в головном мозге медиаторов воспаления, которые, в свою очередь, способствуют его повреждению и инициации новых приступов. В основном изучалось значение цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α), простагландинов (PGE2) и их синтеза по пути ЦОГ-2, инфильтрации мозга периферическими лейкоцитами, сигнального каскада толл-подобного рецептора – 4 и других путей активации иммунитета повреждающими молекулярными паттернами. Данные реакции понижают порог судорожной готовности мозга, повышают возбудимость нейронов и проницаемость гематоэнцефалического барьера, тем самым увеличивая риск возникновения нового приступа.

В экспериментальных условиях было установлено, что иммунная активация на ранних этапах жизни может привести к длительным физиологическим нарушениям, которые проявляются эпилептиформной активностью на ЭЭГ, чаще во время сна, и соответствуют некоторым нейropsychиатрическим состояниям (G. Missig, E. L. Mokler, J. O. Robbins *et al.*, 2017). Кроме того, некоторые научные работы свидетельствуют о том, что оксидативный стресс, возникающий на фоне хронического воспаления, вызывает повреждение основных компонентов клеток, а также играет важную роль в патогенезе эпилепсии (С. В. Лобзин, М. М. Одинак, Д. Е. Дыскин и др., 2010; Л. В. Липатова, Е. Е. Дубинина, И. В. Чурилова и др., 2016; A. Arena *et al.*, 2018).

Недавно в одном исследовании было показано, что воспаление в головном мозге, активируя внутриклеточные сигнальные пути, регулирует экспрессию и (или) функцию молекулярных переносчиков из семейства белков ABC (транспортёры-ABC) в эндотелиальных клетках сосудов головного мозга и глиоцитов, являющихся составной частью гематоэнцефалического барьера (X. Deng, Y. Xie, Y. Chen, 2018). Ненормальная экспрессия и (или) дисфункция молекулярных переносчиков, особенно транспортёров ABC, может способствовать в ряде случаев возникновению рефрактерной эпилепсии. Помимо этой причины фармакорезистентности, некоторыми авторами предполагалось наличие взаимосвязи между данным вариантом течения заболевания, хроническим воспалением и развитием склероза гиппокампа, обуславливающим не только возникновение эпилептических приступов, но и тяжелое, нередко статусное течение заболевания (Н. И. Ананьева и др., 2014; Н. И. Ананьева, Р. В. Ежова, И. Е. Гальсман и др., 2015; J. M. Gales, R. A. Prayson, 2017).

Многие годы считалось, что ведущую роль в возникновении эпилептического процесса постинфекционной этиологии играют острые инфекционные заболевания – менингиты, менингоэнцефалиты и энцефалиты (А. Г. Панов, 1956; E. Miftode, A. Vâță, D. Leca *et al.*, 2009; M. T. Bianchi, B. A. Dworetzky, E. B. Bromfield, 2009; R. Spadafora, G. Pomero, A. Delogu *et al.*, 2011; О. И. Глебовская, Е. А. Соловьева, 2016). Однако именно хронически протекающие инфекции, которые в определенной степени являются тропными к ЦНС, способны длительное время персистировать в организме и взаимодействовать с ним. Продолжительная антигенная стимуляция в этом случае провоцирует иммунный ответ организма и приводит к нейровоспалению, которое коррелирует с эпилептогенезом.

Таким образом, персистирующие инфекции могут принимать участие в формировании эпилептического процесса и даже влиять на развитие фармакорезистентности.

Эпидемиология постинфекционной эпилепсии

По данным ИЛАЕ, в мире свыше 60 миллионов человек страдают эпилепсией – одним из самых распространенных заболеваний психоневрологического профиля в глобальных масштабах. Также, по данным ВОЗ, около 80 % людей, болеющих эпилепсией, проживают в странах с низким и средним уровнем доходов. Предполагается, что это связано с повышенным риском заболевания такими эндемическими болезнями, как малярия и нейроцистицеркоз (НЦЦ), повышенными показателями дорожно-транспортного травматизма, родовыми травмами, а также различиями в медицинской инфраструктуре и программах по профилактике и доступности медицинской помощи. Так, например, в Кении изучение клинко-демографического профиля детей до 13 лет, обращающихся за медпомощью по причине развития острых судорог, которые в последующем являются фактором риска развития эпилепсии, показало, что в 80 % случаев причиной были именно инфекции (R. Idro, S. Gwer, M. Kahindi *et al.*, 2008). В Южной Африке при анализе данных за 8-летний период у детей, поступающих в стационары с судорожным эпилептическим статусом, основными этиологическими факторами являются менингоэнцефалит и гастроэнтерит (Y. Reddy, Y. Balakrishna, L. Mubaiwa, 2017). Также при исследовании статистических показателей в госпитале Непала за 2-летний период было отмечено, что среди пациентов всех возрастных групп именно у детей приступы наблюдаются значительно чаще. Для них более характерны генерализованные судорожные приступы с наибольшей распространенностью в младших группах и преимущественно у мальчиков. При этом всем исследуемым пациентам была выполнена нейровизуализация и почти в половине случаев диагностирован НЦЦ (N. Chaudhary, M. M. Gupta, S. Shrestha, 2017). В другом исследовании в одной эндемичной по НЦЦ зоне в Перу оценивали сыворотку всех жителей старше 2 лет на антитела против *Taenia Solium*, а у жителей старше

18 лет дополнительно проводили КТ головного мозга. Исследование выявило высокую распространенность данного инфекционного заболевания, а также подтвердило, что у значительной части жителей с бессимптомной эпилепсией имеет место кальцификация мозга, которая может в дальнейшем спровоцировать эпилептические приступы (L. M. Moyano, S.E. O'Neal, V. Ayvar, 2016).

Многие другие инфекции, способные вызывать в том числе и поражение ЦНС, распространены повсеместно.

Нейроцистицеркоз

НЦЦ является наиболее распространенной гельминтозной инфекцией нервной системы, частой причиной реактивных судорог и эпилепсии. Около 90% зарегистрированных приступов у таких пациентов в перспективе являются парциальными и не трансформируются в последующем в двусторонние тонико-клонические, что указывает на топографическую связь семиологии приступов с локализацией поражения НЦЦ (K. R. Duque, J. G. Burneo, 2017).

В месте проникновения цистицерка в паренхиме головного мозга формируется киста, вокруг которой возникает глиоз, в последующем она может обызвествляться и кальцифицироваться. Тем не менее существуют случаи, когда семиология приступов, интериктальные аномалии на ЭЭГ и расположение цистицерка, по данным нейровизуализации, не коррелируют между собой. Также на данный момент не до конца ясна связь НЦЦ с гиппокампальным склерозом, который в будущем становится субстратом мезиальной височной эпилепсии, так как он может возникать, даже если цистицерк находится на удалении от гиппокампа. Накопленные данные пока не позволяют определить, связано ли это с регулярной эпилептической активностью локального либо удаленного очага или с хроническим воспалением вследствие нахождения цистицерка в тканях головного мозга (G. Singh, J. G. Burneo, J. W. Sander, 2013; O. H. Del Brutto, J. Jr. Enge, D. S. Eliashiv, H. H. García, 2016).

Однако не меньшее внимание исследователей на возникновение эпилепсии привлекает влияние вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и герпесвирусных инфекций.

ВИЧ

Неврологические осложнения часто встречаются при ВИЧ-инфекции даже в эпоху антиретровирусной терапии. Среди таких пациентов эпилептические приступы значительно сильнее распространены, чем в общей популяции (C. Kellinghaus, C. Engbring, S. Kovac *et al.*, 2008; F. J. Mateen, R. T. Shinohara, M. Carone *et al.*, 2012; H. K. Kim, B. S. Chin, H. S. Shin, 2015; I. Sikazwe, M. A. Elafros, C. M. Bositis *et al.*, 2016). Несмотря на то что большинство из них имеет доброкачественное течение, с ВИЧ-инфекцией может быть связано и развитие эпилептического статуса, который ухудшает в этом случае прогноз течения заболевания (S. A. Chaudhry, M. R. Afzal, G. J. Rodriguez *et al.*, 2015). Предполагается, что возникновение эпилепсии при ВИЧ-инфекции – это следствие не только повышенного риска новообразований и оппортунистических инфекций центральной нервной системы (токсоплазмоз, туберкулез и других полимикробных поражений), но и прямого нейротропного повреждающего действия вируса. Так, описаны клинические случаи госпитализации пациентов с генерализованными судорожными припадками, причиной которых был менингоэнцефалит, обусловленный острой первичной ВИЧ-инфекцией (M. J. Arias, M. A. del Pozo Pérez, R. Ortiz de Lejarazu *et al.*, 1992; M. Oomura, K. Nishi, T. Terai, K. Shigeno, 2005).

Кроме того, некоторые препараты, применяемые для терапии ВИЧ, к примеру ганцикловир или эфавиренц (T. L. Barton, M. K. Roush, L. L. Dever, 1992; N. Y. Shehu, V. Ojeh, G. Osaigbovo *et al.*, 2016) могут predisполагать к возникновению эпилептических приступов. Это относится к метаболическим и электролитным нарушениям, возникающим в организме инфицированного (W. Van Paesschen, C. Bodian, H. Maker, 1995; R. K. Garg, 1999).

Герпесвирусная инфекция

Представителей семейства герпес-вирусов насчитывается более 100 видов, они широко распространены в природе и характеризуются пантропностью ко многим органам и тканям, пожизненной персистенцией в организме и способностью вызывать различные заболевания. Вирусы этой группы могут долгие годы находиться в организме человека в неактивной форме и под действием различных факторов (травмы, сильный стресс, иммуносупрессия) активироваться и разрушать клетки. Они способны вызывать различные острые, подострые и хронические поражения нервной системы (B. K. Kleinschmidt De Masters, D. H. Gilden, 2001).

Герпетический энцефалит является самой распространенной и тяжелой формой неэндемического вирусного энцефалита и вызывается вирусом простого герпеса первого или второго типа (реже II). В острый и подострый периоды, а также в более отдаленные сроки после перенесенного герпетического энцефалита у пациента может сформироваться симптоматическая эпилепсия на фоне органического поражения мозга (О. И. Глебовская, Е. А. Соловьева, 2016). Кроме того, реактивация вируса и повторное заболевание возможны даже после хирургического лечения эпилепсии (S. M. de Almeida, A. Crippa, C. Cruz *et al.*, 2015).

Помимо этого, существует предположение, что вирус герпеса типа 6В ассоциирован с гиппокампальным склерозом, который связан с таким хроническим заболеванием, как мезиальная височная эпилепсия. Были проведены исследования, в которых с помощью ПЦР обнаружили ДНК ВГЧ-6В в резецированной ткани головного мозга пациентов с данной патологией (J. Fotheringham, D. Donati, N. Akhyani *et al.*, 2007; J. M. Li, D. Lei, F. Peng *et al.*, 2011; Y. Kawamura, A. Nakayama, T. Kato *et al.*, 2015). В похожем исследовании была идентифицирована не только ДНК ВГЧ-6В, но и ВГЧ-8, активность которого в отношении гиппокампального склероза привлекает большое внимание со сто-

роны ученых (Н. Karatas, G. Gurer, A. Pinar *et al.*, 2008). Также в другой работе было выявлено, что аполипопротеин Е4 может способствовать реактивации ВГЧ-6В, репликации его ДНК, и увеличению частоты приступов при мезиальной височной эпилепсии. Однако биомолекулярный механизм такого воздействия, лежащий в основе их взаимодействия, требует, по мнению исследователей, дополнительного изучения (С. Huang, В. Yan, D. Lei *et al.*, 2015).

Острая инфекционная патология

Из группы инфекций ЦНС бактериальный менингит является эндемичным во многих странах мира. А подчас и однократные неспровоцированные генерализованные судорожные припадки, и само заболевание эпилепсия могут являться отсроченными последствиями бактериального менингита. Исследования показали, что вероятность их развития напрямую зависит от этиологического агента, причем весьма велик риск при *Streptococcus pneumoniae*, а также от наличия в острой фазе заболевания судорожных приступов и выраженности неврологического дефицита (J. M. Murthy, S. Prabhakar, 2008; S. A. Namani, E. Kuchar, R. Koci *et al.*, 2011). Во время менингита факторами, связанными с развитием судорожных приступов, можно считать нарушение сознания, аномальные находки при нейровизуализации, а также низкий уровень глюкозы и высокую концентрацию общего белка в спинномозговой жидкости (С. J. Chang, H. W. Chang, W. N. Chang *et al.*, 2004). У пациентов с первым эпилептическим припадком в сочетании с лихорадкой предикторами развития менингита могут быть постиктальная сонливость, неврологический дефицит, температура тела выше 38,5 °С, лейкоцитоз крови более 15000 мм³, и гемоглобин ниже 10,5 г/дл (F. Heydarian, F. Ashrafzadeh, A. Rostazadeh, 2014).

Среди специфических форм важно отметить менингит туберкулезной этиологии. Наиболее уязвимой группой в отношении тяжелых вариантов его течения, на фоне которых весьма часто развивается эпи-

лепсия, является детская возрастная группа (А. К. Patwari, S. Aneja, R. N. Ravi *et al.*, 1996; N. Anjum, N. Noureen, I. Iqbal, 2018). Описаны редкие случаи туберкулезного менингита, который стал причиной развития синдрома Веста у младенцев (Sumeet R. Dhawan, Jitendra K. Sahu, Naveen Sankhyan *et al.*, 2018). При этом у взрослых пациентов также возможно развитие эпилепсии на фоне диссеминированного туберкулеза, как у ВИЧ-положительных, так и без сочетания с ВИЧ-инфекцией (R. James Salway, Shruti Sangani, Samira Parekh, Sanjay Bhatt, 2015; Jean-Luc Baudel, Vincent Dubée, Juliette Palle, Hafid Ait-Oufella, 2016). Рекомендуются клинически оценивать подобных пациентов и проводить длительную терапию антиэпилептическими препаратами только в случаях с наличием доказанного очага, ответственного за развитие симптоматической эпилепсии, ввиду опасности их взаимодействия с противотуберкулезными препаратами (А. К. Patwari, S. Aneja, D. Chandra, P. K. Singhal, 1996).

В клинической картине клещевого энцефалита также могут быть судорожные припадки, при этом имеется этиологическая связь этого инфекционного заболевания и развития кожевниковской (или континуальной) эпилепсии в позднем периоде после заболевания (А. Г. Панов, 1956; G. Karelis, A. Bormane, I. Logina *et al.*, 2012; R. Mameniškienė, P. Wolf, 2017). Некоторые описанные клинические случаи демонстрируют, что провоцировать ее возникновение может не только дальневосточный, но и западный вариант клещевого энцефалита (L. Stragapede, A. Dinoto, M. Cheli, P. Manganotti, 2018). В тех случаях, когда эта вирусная патология является причиной кожевниковской эпилепсии, заболевание не имеет тенденции к выраженному прогрессу и поддается лечению препаратами широкого спектра действия (вальпроевой кислотой, леветирацетамом) со вполне вероятным достижением стойкого результата и ремиссии (К. Y. Mukhin, R. Mameniškienė, M. B. Mironov *et al.*, 2012; L. Stragapede, A. Dinoto, M. Cheli, P. Manganotti, 2018).

В эндемичных районах по малярии, в частности в странах Африки к югу от Сахары, потенциальной причиной эпилепсии может быть церебральная малярия – наиболее распространенное, тяжелое и острое ее неврологическое проявление, вызываемое *Plasmodium falciparum* (E. B. Ngoungou, P. M. Preux, 2008; Carrizosa Moog J., A. Kakooza-Mwesige, C. T. Tan, 2017). Ее связывают с последующим риском неблагоприятного неврологического исхода – развитием поведенческих расстройств, снижением интеллектуальных способностей и эпилепсии, что становится серьезной проблемой в области здравоохранения в эндемичных районах (S. S. Christensen, G. D. Eslick, 2015). Несмотря на то что церебральная малярия является крупным источником эпилепсии в развивающихся странах, ее патофизиологические механизмы пока остаются недостаточно изученными. Поскольку до сих пор не была доказана эффективность дополнительной медикаментозной терапии для предотвращения негативного исхода в виде развития эпилептических приступов, в эксперименте были предприняты попытки создания животных моделей для их изучения (P. Ssentongo, A. E. Robuccio, G. Thuku *et al.*, 2017). Также в одном исследовании изучали, является ли ретинопатия у пациентов с церебральной малярией фактором риска развития в дальнейшем неврологической патологии и припадков, и обнаружили, что у трети детей с ретинопатией в будущем развивались эпилепсия и поведенческие расстройства по сравнению с контрольной группой, в которой таких исходов не наблюдалось (G. L. Birbeck, M. E. Molyneux, P. W. Kaplan *et al.*, 2010).

Детская инфекционная патология

Большинство лихорадочных состояний и детских инфекций, вызывающих фебрильные судороги, являются относительно доброкачественными и не требуют углубленной диагностики или назначения антиэпилептической терапии, а наиболее важные усилия в области лечения направлены на просвещение лиц, обеспечивающих уход за таким па-

циентом (A. Gupta, 2016). Мужской пол, преждевременные роды, черепно-мозговая травма при рождении, предполагаемая бактериальная инфекция и неуточненный сепсис были определены в качестве вероятных факторов риска развития судорожных припадков, ассоциированных с подъемом температуры (Y. J. Choi, J. Y. Jung, J. H. Kim *et al.*, 2018). В большинстве случаев они являются самокупирующимися, с низким риском травматизма и летального исхода. Однако большое количество таких эпизодов все же связано с повышенной вероятностью последующих афебрильных приступов и развития эпилепсии (J. W. Dreier, C. B. Pedersen, C. Cotsapas, J. Christensen, 2018). Для выявления возможных вариантов профилактики необходимо уточнить механизмы, лежащие в основе этой ассоциации. Так, исследователями были проведены изыскания, которые не выявили эффективности нерегулярной антиэпилептической терапии в качестве предупреждения развития эпилепсии и других психиатрических расстройств после фебрильных судорог, при этом частота развития побочных эффектов была очень высокой (M. Offringa, R. Newton, 2013; L. D. Mewasingh, 2014).

Среди специфической инфекционной патологии можно выделить коклюш, который ассоциирован с энцефалопатией и судорогами у детей младшего возраста (V. Sanghi, 2014; M. Olsen, S. K. Thygesen, J. R. Østergaard *et al.*, 2015), а также корь. При вспышке кори в Южной Африке у многих детей наблюдались когнитивные и поведенческие нарушения, а также медикаментозно не поддающиеся лечению миоклонические и атонические эпилептические припадки (E. Kija, A. Ndong, G. Spittal *et al.*, 2015).

Диагностика постинфекционной эпилепсии

У всех пациентов с подозрением на эпилепсию постинфекционной этиологии, как правило, выполняются клинично-неврологические, нейрофизиологические (видеоЭЭГ-мониторирование с обязательной записью сна), нейровизуализационные (МРТ

головного мозга по специальной эпилептической программе), лабораторные (анализ крови, ликвора и слюны на инфекционные маркеры) и в некоторых случаях гистологические, иммуногистохимические и электронно-микроскопические исследования (M. A. Farrell, O. Droogan, D. Lenard Secor *et al.* 1995; C. Eriksson, A. M. Van Dam, P. J. Lucassen *et al.* 1999; K. L. Howe, D. Dimitri, C. Heyn *et al.*, 2010; T. E. Nash, L. A. Bartelt, P. S. Korpe *et al.* 2014; A. Anand, A. Salas, E. Mahl, M. C. Levine, 2015; J. M. Gales, R. A. Prayson; 2017).

Профилактика и лечение

Большинство современных антиэпилептических препаратов действуют на ионные каналы, которые непосредственно контролируют возбудимость нейронов. Однако необходимо учитывать, что даже при оптимальной медикаментозной антиэпилептической терапии в 20–30% случаев не удается достичь полного контроля над приступами. При этом данные препараты действуют как некоего рода депрессанты ЦНС и могут способствовать снижению когнитивных функций пациента. Дальнейшее изучение постинфекционной эпилепсии и роли нейровоспаления в патогенезе заболевания будет способствовать появлению новых фармакологических стратегий, мишенью которых, возможно, станут оксидативный стресс (A. Arena *et al.*, 2018), воспаление и иммунные реакции (T. Ravizza, S. Balosso, A. Vezzani, 2011; D. Xu, S. D. Miller, S. Koh, 2013; T. Shimada, T. Takemiya, H. Sugiura, K. Yamagata, 2014; Л. В. Липатова, Е. Е. Дубинина, И. В. Чурилова и др., 2016; X. Deng, Y. Xie, Y. Chen, 2018) или конкретный инфекционный агент (J. Fotheringham, D. Donati, N. Akhyani *et al.*, 2007). Так, уже изучается терапевтическая эффективность интраназальных катионных эмульсий, инкапсулирующих короткие интерферирующие РНК ФНО-α (S. Yadav, S. K. Gandham, R. Panicucci, M. M. Amiji, 2016). Однако всегда следует внимательно подбирать медикаментозную антиэпилептическую терапию с учетом индивидуальных аспектов и анамнеза конкретного пациента.

Выводы

Таким образом, в представленном обзоре просуммированы экспериментальные и клинические данные исследований о связи эпилепсии с хронически протекающими инфекционными заболеваниями и нейровоспалением. Полученное в последние годы большое количество доказательств об участии инфекционных агентов и воспалительных факторов в патогенезе эпилептических приступов и эпилепсии имеет важное научное и практическое значение. А комплексная диагностика при симптоматических формах эпилепсии в обязательном порядке должна предусматривать анализ наличия нейроинфекционных факторов, что представляется актуальным с позиций разработки и внедрения новых перспективных направлений медикаментозной фармакотерапии.

Список литературы

1. Eriksson C., Van Dam A. M., Lucassen P. J., *et al.* Immunohistochemical localization of interleukin-1β, interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1β converting enzyme/caspase-1 in the rat brain after peripheral administration of kainic acid. // *Neuroscience*. 1999; 93 (3): 915–930.
2. Sinha S., Patil S. A., Jayalekshmy V., Satishchandra P. Do cytokines have any role in epilepsy? // *Epilepsy Res*. 2008; 82 (2–3): 171–176.
3. Friedman A. and Dingledine R. Molecular cascades that mediate the influence of inflammation on epilepsy. // *Epilepsia*. 2011; 52 Suppl 3: 33–39.
4. Vezzani A. and Friedman A. Brain inflammation as a biomarker in epilepsy // *Biomark Med*. 2011; 5 (5): 607–614.
5. Vezzani A., French J., Bartfai T., Baram T. The role of inflammation in epilepsy. // *Nat Rev Neurol*. 2011; 7 (1): 31–40.
6. Dan Xu, Stephen D. Miller, and Sookyoung Koh. Immune mechanisms in epileptogenesis. // *Front Cell Neurosci*. 2013; 7: 195.
7. Shimada T., Takemiya T., Sugiura H., Yamagata K. Role of inflammatory mediators in the pathogenesis of epilepsy. // *Mediators Inflamm*. 2014; published online: 901902.
8. Missig G., Mokler E. L., Robbins J. O., *et al.* Perinatal Immune Activation Produces Persistent Sleep Alterations and Epileptiform Activity in Male Mice. // *Neuropsychopharmacology*. 2017; 43 (3): 482–491.
9. Лобзин С. В., Одинок М. М., Дыскин Д. Е., Онищенко Л. С., Василенко А. В. и др. Оксидативный стресс и его значение в этиопатогенезе локально обусловленной эпилепсии. // *Вестн. Росс. военно-мед. акад.* 2010; № 3 (31): 250–253.
10. Состояние про- и антиоксидантной системы у больных эпилепсией и возможности патогенетической терапии антиоксидантами // Л. В. Липатова, Е. Е. Дубинина, И. В. Чурилова и др. // Оксидативный стресс в психиатрии и неврологии / Д. В. Алексеева и др.; под ред. М. В. Иванова и др. СПб.: СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2016. Гл. VI. С. 159–192.
11. Arena A. *et al.* Oxidative stress and inflammation in a spectrum of epileptogenic cortical malformations: molecular insights into their interdependence. // *Brain Pathol*. 2018. Epub ahead of print.
12. Deng X., Xie Y., Chen Y. Neuroinflammation regulates ABC transporters in epilepsy. // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2018; 17 (10): 728–735.
13. Анянueva Н. И. Органическая энцефалопатия и эпилептический синдром (обоснованность диагностики) / Н. И. Анянueva, С. А. Громов и др. // Методические указания Санкт-

- Петербургского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. СПб. 2014. 30 с.
14. Ананьева Н.И. Гиппократ: Луневая анатомия и варианты строения / Н.И. Ананьева, Р.В. Ежова, И.Е. Гальсман и др. // Лучевая диагностика и терапия. – 2015. № 1 (6): 39–44.
 15. Gales J.M., Prayson R.A. Chronic inflammation in refractory hippocampal sclerosis-related temporal lobe epilepsy. // *Ann. Diagn. Pathol.* 2017; 30: 12–16.
 16. Панов А.Г. Клещевой энцефалит. // Л.: Медгиз, 1956. 284 с.
 17. Miľtode E., Văță A., Leca D. et al. Community acquired acute bacterial meningitis – a 10-year review. // *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2009; 113 (2): 402–409.
 18. Bianchi M.T., Dworetzky B.A., Bromfield E.B. Auditory auras in patients with postencephalitic epilepsy: case series. // *Epilepsy Behav.* 2009; 14 (1): 250–252.
 19. Spadafora R., Pomero G., Delogu A. et al. A rare case of neonatal sepsis/meningitis caused by *Pasteurella multocida* complicated with status epilepticus and focal cerebritis. // *Pediatr Med Chir.* 2011; 33 (4): 199–202.
 20. Глебовская О.И., Соловьева Е.А. Эпилепсия как отдаленные последствия перенесенной нейронинфекции с острым нарушением мозгового кровообращения в бассейне правой средней мозговой артерии. // Сб. тезисов конгресса: / Под ред.: профессора В.И. Гусевой, С.–Пб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2016: 89–91.
 21. Idro R., Gwer S., Kahindi M., et al. The incidence, aetiology and outcome of acute seizures in children admitted to a rural Kenyan district hospital. // *BMC Pediatr.* 2008; 8: 5.
 22. Reddy Y., Balakrishna Y., Mubaiwa L. Convulsive status epilepticus in a quaternary hospital paediatric intensive care unit (PICU) in South Africa: An 8-year review. // *Seizure.* 2017. 2: 51: 55–60.
 23. Chaudhary N., Gupta M.M., Shrestha S. Clinicodemographic Profile of Children with Seizures in a Tertiary Care Hospital: A Cross-Sectional Observational Study. // *Neural Res Int.* 2017; 15:24–1548.
 24. Moyano L.M., O'Neal S.E., Ayvar V. High Prevalence of Asymptomatic Neurocysticercosis in an Endemic Rural Community in Peru. // *PLoS Negl Trop Dis.* 2016; 10 (12): e0005130.
 25. Duque K.R., Burneo J.G. Clinical presentation of neurocysticercosis-related epilepsy. // *Epilepsy Behav.* 2017; 76: 151–157.
 26. Singh G., Burneo J.G., Sander J.W. From seizures to epilepsy and its substrates: neurocysticercosis. // *Epilepsia.* 2013; 54 (5): 783–792.
 27. Oscar H. Del Brutto, Jerome Enge Jr., Dawn S. Eliashiv, Hector H. Garcia. Update on Cysticercosis Epileptogenesis: The Role of the Hippocampus. // *Current Neurology and Neuroscience Reports.* 2016; 16 (1): 1.
 28. Kellinghaus C., Engbring C., Kovac S. et al. Frequency of seizures and epilepsy in neurological HIV-infected patients. // *Seizure.* 2008; 17 (1): 27–33.
 29. Mateen F.J., Shinohara R.T., Carone M., et al. Neurologic disorders incidence in HIV+ vs HIV– men: Multicenter AIDS Cohort Study, 1996–2011 // *Neurology.* 2012; 79 (18): 1873–1880.
 30. Kim H.K., Chin B.S., Shin H.S. Clinical features of seizures in patients with human immunodeficiency virus infection. // *J Korean Med Sci.* 2015; 30 (6): 694–699.
 31. Sikazwe I., Elafros M.A., Bositis C.M. et al. HIV and new onset seizures: slipping through the cracks in HIV care and treatment. // *HIV Med.* 2016; 17 (2): 118–123.
 32. Chaudhry S.A., Afzal M.R., Rodriguez G.J. et al. Human Immunodeficiency Virus Infection and Status Epilepticus in United States (2002–2009). // *J Vasc Interv Neurol.* 2015; 8 (3): 56–61.
 33. Arias M.J., del Pozo Pérez M.A., Ortiz de Lejarazu R., et al. Previous dissociative psychiatric disorder and status epilepticus in a case of acute HIV infection. // *An Med Interna.* 1992; 9 (5): 241–245.
 34. Oomura M., Nishi K., Terai T., Shigeno K. A case of primary HIV infection presenting as meningoencephalitis. // *Rinsho Shinkeigaku.* 2005; 45 (10): 754–757.
 35. Barton T.L., Roush M.K., Dever L.L. Seizures associated with ganciclovir therapy. // *Pharmacotherapy.* 1992; 12 (5): 413–415.
 36. Shehu N.Y., Ojeh V., Osaigbovo G., et al. A 33-year-old patient with human immunodeficiency virus on antiretroviral therapy with efavirenz-induced complex partial seizures: a case report. // *J Med Case Rep.* 2016; 10: 93.
 37. Van Paesschen W., Bodian C., Maker H. Metabolic abnormalities and new-onset seizures in human immunodeficiency virus-seropositive patients. // *Epilepsia.* 1995; 36 (2): 146–150.
 38. Garg R.K. HIV infection and seizures. // *Postgraduate Med. J.* 1999; 75: 387–390.
 39. Kleinschmidt-DeMasters B.K., Gilden D.H. The expanding spectrum of herpesvirus infections of the nervous system. // *Brain Pathol.* 2001; 11 (4): 440–451.
 40. Sérgio Monteiro de Almeida, Ana Crippa, Cristina Cruz, et al. Reactivation of herpes simplex virus-1 following epilepsy surgery. // *Epilepsy Behav Case Rep.* 2015; 4: 76–78.
 41. Fotheringham J., Donati D., Akhyani N., et al. Association of human herpesvirus-6B with mesial temporal lobe epilepsy. // *PLoS Med.* 2007 4 (5): e180.
 42. Li J.M., Lei D., Peng F., et al. Detection of human herpes virus 6B in patients with mesial temporal lobe epilepsy in West China and the possible association with elevated NF-κB expression. // *Epilepsy Res.* 2011; 94 (1–2): 1–9.
 43. Kawamura Y., Nakayama A., Kato T. et al. Pathogenic Role of Human Herpesvirus 6B Infection in Mesial Temporal Lobe Epilepsy. // *J Infect Dis.* 2015; 212 (7): 1014–1021.
 44. Karatas H., Gur G., Pinar A. et al. Investigation of HSV-1, HSV-2, CMV, HHV-6 and HHV-8 DNA by real-time PCR in surgical resection materials of epilepsy patients with mesial temporal lobe sclerosis. // *J Neurol Sci.* 2008; 264 (1–2): 151–156.
 45. Huang C., Yan B., Lei D., Si Y., et al. Apolipoprotein 4 may increase viral load and seizure frequency in mesial temporal lobe epilepsy patients with positive human herpes virus 6B. // *Neurosci Lett.* 2015; 593: 29–34.
 46. Murthy J.M., Prabhakar S. Bacterial meningitis and epilepsy. // *Epilepsia.* 2008; 49 Suppl 6: 8–12.
 47. Namani S.A., Kuchar E., Koci R., Mehmeti M., Dedushi K. Early symptomatic and late seizures in Kosovar children with bacterial meningitis. // *Childs Nerv Syst.* 2011; 27 (11): 1967–1971.
 48. Chang C.J., Chang H.W., Chang W.N. et al. Seizures complicating infantile and childhood bacterial meningitis. // *Pediatr Neurol.* 2004 Sep; 31 (3): 165–171.
 49. Heydari F., Ashrafzadeh F., Rostazadeh A. Predicting factors and prevalence of meningitis in patients with first seizure and fever aged 6 to 18 months. // *Neurosciences (Riyadh).* 2014; 19 (4): 297–300.
 50. Patwari A.K., Aneja S., Ravi R.N., Singhal P.K., Aro S.K. Convulsions in tuberculous meningitis. // *J Trop Pediatr.* 1996; 42 (2): 91–97.
 51. Anjum N., Noureen N., Iqbal I. Clinical presentations and outcomes of the children with tuberculous meningitis: An experience at a tertiary care hospital. // *J Pak Med Assoc.* 2018; 68 (1): 10–15.
 52. Sumeet R., Dhawan, Jitendra K., Sahu, Naveen Sankhyani, Sameer Vyas, Pratibha D. Singhi. Infantile Tuberculous Meningitis Complicated by West Syndrome. // *J Pediatr Neurosci.* 2018; 13 (2): 237–240.
 53. R. James Salway, Shruti Sangani, Samira Parekh, Sanjay Bhatt. Tuberculoma-Induced Seizures. // *West J Emerg Med.* 2015; 16 (5): 625–628.
 54. Jean-Luc Baudel, Vincent Dubée, Juliette Palie, Hafid Ait-Oufella. Seizures, Paraplegia, and Cough Unveiling Disseminated Tuberculosis. // *PLoS One.* 2016; 11 (1): e015066.
 55. Patwari A.K., Aneja S., Chandra D., Singhal P.K. Long-term anticonvulsant therapy in tuberculous meningitis – a four-year follow-up. // *J Trop Pediatr.* 1996; 42 (2): 98–103.
 56. Karels G., Bormane A., Logina I., Lucenko I., Suna N., Krumina A., Donaghy M. Tick-borne encephalitis in Latvia 1973–2009: epidemiology, clinical features and sequelae. // *Eur J Neurol.* 2012; 19 (1): 62–68.
 57. Mameniškienė R., Wolf P. *Epilepsia partialis continua: A review.* // *Seizure.* 2017; 44: 74–80.
 58. Stragapede L., Dinoto A., Cheli M., Manganotti P. *Epilepsia partialis continua* following a Western variant tick-borne encephalitis. // *J Neurovirol.* 2018; 24 (6): 773–775.
 59. Mukhin K.Y., Mameniškienė R., Mironov M.B. et al. *Epilepsia partialis continua* in tick-borne Russian spring-summer encephalitis. // *Acta Neurol Scand.* 2012; 125 (5): 345–352.
 60. Ngougou E.B., Preux P.M. Cerebral malaria and epilepsy. // *Epilepsia.* 2008; 49 Suppl 6: 19–24.
 61. Carrizosa Moog J., Kakooza-Mwesige A., Tan C.T. Epilepsy in the tropics: Emerging etiologies. // *Seizure.* 2017; 44: 108–112.
 62. Christensen S.S., Eslick G.D. Cerebral malaria as a risk factor for the development of epilepsy and other long-term neurological conditions: a meta-analysis. // *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2015; 109 (4): 233–238.
 63. Ssentongo P., Robuccio A.E., Thuku G. et al. A Murine Model to Study Epilepsy and SUDEP Induced by Malaria Infection. // *Sci Rep.* 2017; 7: published online, article number: 43652.
 64. Birbeck G.L., Molyneux M.E., Kaplan P.W. et al. Blantyre Malaria Project Epilepsy Study (BMPEs) of neurological outcomes in retinopathy-positive paediatric cerebral malaria survivors: a prospective cohort study. // *Lancet Neurol.* 2010; 9 (12): 1173–1181.
 65. Gupta A. Febrile Seizures. // *Continuum (Minneapolis).* 2016; 22 (1 Epilepsy): 51–59.
 66. Choi Y.J., Jung J.Y., Kim J.H. et al. Febrile seizures: Are they truly benign? Longitudinal analysis of risk factors and future risk of afebrile epileptic seizure based on the national sample cohort in South Korea, 2002–2013. // *Seizure.* 2018; 11: 64: 77–83. Epub ahead of print.
 67. Dreier J.W., Pedersen C.B., Cotsapas C., Christensen J. Childhood seizures and risk of psychiatric disorders in adolescence and early adulthood: a Danish nationwide cohort study. // *Lancet Child Adolesc Health.* 2018; pii: S2352-4642(18)30351-1.
 68. Offringa M., Newton R. Prophylactic drug management for febrile seizures in children (Review). // *Evid Based Child Health.* 2013; 8 (4): 1376–485.
 69. Mewasingh L.D. Febrile seizures. // *BMJ Clin Evid.* 2014; pii: 0324.
 70. Sanghi V. Neurologic manifestations of diphtheria and pertussis. // *Handb Clin Neurol.* 2014; 121: 1355–1359.
 71. Olsen M., Thygesen S.K., Østergaard J.R. et al. Hospital-Diagnosed Pertussis Infection in Children and Long-term Risk of Epilepsy. // *JAMA.* 2015; 314 (17): 1844–1849.
 72. Kija E., Ndondo A., Spittal G. et al. Subacute sclerosing panencephalitis in South African children following the measles outbreak between 2009 and 2011. // *S Afr Med J.* 2015; 105 (9): 713–718.
 73. Farrell M.A., Droogan O., Lenard Secor D. et al. Chronic encephalitis associated with epilepsy: immunohistochemical and ultrastructural studies. // *Acta Neuropathologica.* 1995; 89 (4): 313–321.
 74. Howe K.L., Dimitri D., Heyn C. et al. Histologically confirmed hippocampal structural features revealed by 3T MR imaging: potential to increase diagnostic specificity of mesial temporal sclerosis. // *Am J. Neuroradiol.* 2010; 31 (9): 1682–1689.
 75. Nash T.E., Bartlett L.A., Korpe P.S., et al. Calcified neurocysticercus, peri-lesional edema, and histologic inflammation. // *Am J Trop Med Hyg.* 2014; 90 (2): 318–321.
 76. Anand A., Salas A., Mahl E., Levine M.C. Cerebral abscess presenting as a complex febrile seizure. // *Pediatr Emerg Care.* 2015; 31 (7): 499–502.
 77. Prayson R.A. Dual Pathology in Rasmussen's Encephalitis: A Report of Coexistent Focal Cortical Dysplasia and Review of the Literature Case Report. // *Case Reports in Pathology*, vol. 2012, Article ID 569170, 4 pages, 2012.
 78. Ravizza T., Balosso S., Vezzani A. Inflammation and prevention of epileptogenesis. // *Neurosci Lett.* 2011; 497 (3): 223–230.
 79. Sunita Yadav, Srujan K. Gandham, SaRiccardo Paniciucci, Mansoor M. Amiji. Intranasal brain delivery of cationic nanoemulsion-encapsulated TNFα siRNA in prevention of experimental neuroinflammation. // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine.* 2016; 12 (4): 987–1002.

Для цитирования: Лобзин С.В., Улитин А.Ю., Василенко А.В., Онищенко Л.С., Горлова Е.А. Постинфекционная эпилепсия [обзор литературы]. Медицинский алфавит. 2020; (22): 9–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-22-9-14>

For citation: Lobzin S. V., Ulitin A. Yu., Vasilenko A. V., Onishchenko L. S., Gorlova E. A. Postinfectious epilepsy [literature review]. Medical alphabet. 2020; (22): 9–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-22-9-14>

