



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.4.030>
УДК 616.853



Зайцев И.И.✉, Лихачев С.А., Марьенко И.П.

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

Связь цитокинового профиля крови и течения эпилепсии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Зайцев И.И.; сбор материала – Зайцев И.И., Лихачев С.А., Марьенко И.П.; статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание текста – Зайцев И.И.; редактирование – Марьенко И.П.

Подана: 02.12.2022

Принята: 19.12.2022

Контакты: garikzaitcev@yandex.by

Резюме

Введение. Эпилепсия – это заболевание головного мозга, характеризующееся повторными эпилептическими приступами, возникающими в результате патологической избыточной или синхронной нейрональной активности головного мозга. Эпилепсия является полиэтиологическим заболеванием, в основе которого лежит дисбаланс между процессами возбуждения и торможения в центральной нервной системе. За последние десятилетия появились исследования, свидетельствующие о том, что в качестве фактора, способствующего определению характера течения эпилепсии, выступает нейровоспаление. Ключевым субстратом концепции нейровоспаления выступает дисбаланс между воспалительными и провоспалительными цитокинами.

Цель. Изучить содержание цитокинов (ФНО-α и ИЛ-6) в сыворотке крови у пациентов с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии и с фармакорезистентной эпилепсией.

Материалы и методы. В группу с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии вошло 38 пациентов, в группу с фармакорезистентной эпилепсией 43 пациента, группу без эпилепсии – 40 пациентов. Содержание цитокинов определили при помощи иммуноферментного анализа по сыворотке крови.

Результаты. Установлено, что у группы с фармакорезистентной эпилепсией уровни ФНО-α и ИЛ-6 были доверено больше, чем у группы с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии. У лиц с фармакорезистентной эпилепсией между уровнем воспалительного цитокина ФНО-α и частотой приступов получена статистически значимая умеренная прямая связь, между уровнем воспалительного цитокина ИЛ-6 и частотой приступов также. У лиц с фармакорезистентной эпилепсией между уровнем воспалительного цитокина ФНО-α и интенсивностью приступов получена статистически значимая сильная прямая связь, а между уровнем воспалительного цитокина ИЛ-6 и интенсивностью приступов получена статистически значимая умеренная прямая связь.

Выводы. Полученные результаты указывают на потребность в проведении дальнейших исследований, посвященных применению для лечения фармакорезистентной эпилепсии глюкокортикостероидов и иммуноглобулина, способных модулировать степень реактивности иммунитета.

Ключевые слова: эпилепсия, фармакорезистентная эпилепсия, эпилептическая активность, нейровоспаление, цитокины

Igor I. Zaitcev✉, Sergei A. Likhachev, Irina P. Marienko

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

The Relationship between the Cytokine Profile of Blood and the Course of Epilepsy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study – Igor I. Zaitcev; collection of material – Igor I. Zaitcev, Sergei A. Likhachev, Irina P. Marienko; statistical data processing, analysis and interpretation of the results, writing the text – Igor I. Zaitcev; editing – Irina P. Marienko.

Submitted: 02.12.2022

Accepted: 19.12.2022

Contacts: garikzaitcev@yandex.by

Abstract

Introduction. Epilepsy is a brain disease characterized by repeated epileptic seizures resulting from pathological excessive or synchronous neuronal activity of the brain. Epilepsy is a polyethological disease, which is based on an imbalance between the processes of excitation and inhibition in the central nervous system. In recent decades, there have been studies indicating that neuroinflammation acts as a factor contributing to determining the nature of the course of epilepsy. The key substrate of the neuroinflammation concept is an imbalance between inflammatory and proinflammatory cytokines.

Purpose. To study the content of cytokines (TNF- α and IL-6) in the blood serum of patients with epilepsy in the stage of clinical electroencephalographic remission and with pharmaco-resistant epilepsy.

Materials and methods. The group with epilepsy in clinical and electroencephalographic remission included 38 patients, the group with pharmaco-resistant epilepsy – 43 patients, the group without epilepsy – 40 patients. The cytokine content was determined using an enzyme immunoassay of blood serum.

Results. It was found that the group with pharmaco-resistant epilepsy had higher levels of TNF- α and IL-6 than the group with epilepsy in clinical electroencephalographic remission. It was found that in individuals with pharmaco-resistant epilepsy, a statistically significant, moderate, direct relationship was obtained between the level of inflammatory cytokine TNF- α and the frequency of seizures, and a statistically significant, moderate, direct relationship was obtained between the level of inflammatory cytokine IL-6 and the frequency of seizures. It was found that in individuals with pharmaco-resistant epilepsy, a statistically significant, strong, direct relationship was obtained between the level of inflammatory cytokine TNF- α and the intensity of seizures, and a statistically significant,



moderate, direct relationship was obtained between the level of inflammatory cytokine IL-6 and the intensity of seizures.

Conclusions. The results obtained indicate the need for further studies on the use of glucocorticosteroids and immunoglobulin for the treatment of pharmaco-resistant epilepsy, which can modulate the degree of immune reactivity.

Keywords: epilepsy, pharmaco-resistant epilepsy, epileptic activity, neuroinflammation, cytokines

■ ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия – это заболевание головного мозга, характеризующееся повторными эпилептическими приступами, возникающими в результате патологической избыточной или синхронной нейрональной активности головного мозга. Концептуальное определение эпилепсии предполагает характеристику не только стойкой предрасположенности к эпилептическим приступам, но и нейробиологическим, когнитивным и социальным последствиям этого заболевания. International league against epilepsy (ILAE) определяет эпилепсию как расстройство головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к эпилептическим приступам, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния. Эпилепсия является полиэтиологическим заболеванием, в основе которого лежит дисбаланс между процессами возбуждения и торможения в центральной нервной системе. Многие патологические процессы могут оказать влияние на эпилептогенез. Согласно действующей в настоящее время классификации эпилепсии от ILAE по этиологии, эпилепсию подразделяют на следующие типы: генетическая, структурная, метаболическая, иммунная, инфекционная и неизвестная [2]. Точное понимание этиологического фактора необходимо для выбора оптимального способа лечения заболевания. Так, «золотым стандартом» лечения структурной эпилепсии является нейрохирургическое вмешательство, а эпилепсия, развившаяся на фоне аутоиммунного энцефалита, будет купирована при применении иммуносупрессивного лечения для основного заболевания. Но стоит отметить, что *in vivo* в отличие от *in vitro* невозможно изолированное от всего организма развитие патологического процесса. Поэтому эпилептогенез следует рассматривать как совокупность ряда процессов, части из которых будет отводиться ключевая роль, а часть выступит в роли сопутствующих факторов. За последние десятилетия появились исследования, свидетельствующие о том, что в качестве фактора, способствующего определению характера течения эпилепсии, выступает нейровоспаление [1, 4]. Ключевым субстратом концепции нейровоспаления выступает дисбаланс между воспалительными и провоспалительными цитокинами [1, 4]. 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, 9]. 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 [8, 9]. В основе всех вышеуказанных реакций лежат два фундаментальных метаболических клеточных процесса – возбуждения и торможения. Существуют цитокины воспалительные (возбуждающие) и противовоспалительные (тормозящие). Цитокиновые каскады находятся в постоянном динамическом равновесии и в норме регулируются по механизму обратной связи. Ответ на вопрос о том, как же связаны цитокины и нервная система, становится понятен при детальном изучении клеточного устройства головного мозга. Структурной и функциональной единицей 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 [3, 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 [1, 4]. Согласно имеющимся клиническим и экспериментальным данным, в той или иной степени воздействовать на функциональную активность нейронов могут воспалительные и противовоспалительные цитокины [1, 4, 7]. В данное 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 [1, 4, 10].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить содержание цитокинов (фактора некроза опухоли и интерлейкина-6) в сыворотке крови у пациентов с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии и с фармакорезистентной эпилепсией.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 8,0 for Windows, EXCEL. Полученные данные обрабатывались с помощью компьютерной программной системы STATISTICA for Windows (StatSoft, USA, версия 8). Первоначальный анализ данных осуществлялся при помощи методов описательной статистики и проверки нормальности



распределения. Нормальность распределения оценивали по критерию Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса, критерию Шапиро – Уилка и визуальному анализу гистограмм и графиков нормальной вероятности. Полученные в ходе исследования данные не имели нормального распределения, вследствие чего для статистического анализа были применены непараметрические методы статистического анализа: критерий Манна – Уитни (U-критерий) для независимых групп, критерий Вилкоксона (t-критерий) для зависимых групп, критерий Краскела – Уоллиса (H-критерий) для сравнения между несколькими группами, точный критерий Фишера и χ^2 – для оценки качественного признака, метод ранговой корреляции Спирмена (r_s) – для оценки взаимосвязи между показателями. Количественные результаты исследования приведены согласно рекомендациям, для ненормального распределения: медиана, нижний (25-й процентиль) и верхний (75-й процентиль) квартили. Пороговое значение уровня значимости (p) при проверке статистических гипотез принято за 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение цитокинового профиля крови

Изучение цитокинового профиля у лиц с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии. В группу с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии вошло 38 пациентов, средний возраст составил 28 лет [22; 38], мужчин 18, женщин 20, среднее количество антиконвульсантов, принимаемых на момент обследования, составило 1 [1; 2]. При изучении цитокинового профиля крови получены следующие результаты. Уровень ФНО- α составил 1,95 пкг/л [1; 2], уровень ИЛ-6 составил 4,5 пкг/л [3; 7]. При этом отсутствие активного воспалительного процесса в организме было подтверждено изучением уровня лейкоцитов и СОЭ по данным общего анализа крови и изучением уровня воспалительного маркера СРБ по данным биохимического анализа крови. Уровень лейкоцитов в исследуемой группе был 5×10^9 кл/л [4; 7], уровень СОЭ был 3 мм/ч [2; 5], уровень СРБ – 2 мг/л [1,3; 3,6].

Изучение цитокинового профиля у лиц с фармакорезистентной эпилепсией.

В группу с фармакорезистентной эпилепсией вошло 43 пациента, средний возраст составил 27 лет [24; 32], мужчин 20, женщин 23, среднее количество антиконвульсантов, принимаемых на момент обследования, 2 [2; 3]. При изучении цитокинового профиля крови получены следующие результаты. Уровень ФНО- α составил 14 пкг/л [12,3; 15,4], уровень ИЛ-6 составил 23 пкг/л [19; 28]. При этом отсутствие активного воспалительного процесса в организме было подтверждено изучением уровня лейкоцитов и СОЭ по данным общего анализа крови и изучением уровня воспалительного маркера СРБ по данным биохимического анализа крови. Уровень лейкоцитов в исследуемой группе был 4×10^9 кл/л [3; 6], уровень СОЭ был 3 мм/ч [2; 5], уровень СРБ – 2,7 мг/л [2; 3,2].

Изучение цитокинового профиля у лиц, не больных эпилепсией. В группу без эпилепсии вошло 40 пациентов, средний возраст составил 29 [24; 36] лет, мужчин 21, женщин 19. При изучении цитокинового профиля крови получены следующие результаты. Уровень ФНО- α составил 1,7 пкг/л [1,1; 2], уровень ИЛ-6 составил 4 пкг/л [2,2; 5,5]. При этом отсутствие активного воспалительного процесса в организме было подтверждено изучением уровня лейкоцитов и СОЭ по данным общего

анализа крови и изучением уровня воспалительного маркера СРБ по данным биохимического анализа крови. Уровень лейкоцитов в исследуемой группе был 4×10^9 кл/л [2; 5], уровень СОЭ был 3,9 мм/ч [3; 4,9], уровень СРБ – 3 мг/л [2; 3,3].

Сравнение цитокинового профиля у пациентов с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии и фармакорезистентной эпилепсией. Выполненный математический анализ полученных данных выявил статистически достоверные отличия (MW-test) по уровню ФНО-α и ИЛ-6 между пациентами с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии и фармакорезистентной эпилепсией: у лиц с сохраняющимися на фоне лечения приступами уровни воспалительных цитокинов были достоверно выше, чем у пациентов с медикаментозно купированными приступами.

Последующее сравнение воспалительных маркеров крови не выявило статистически значимых отличий между данными группами по уровню лейкоцитов, СОЭ и СРБ (табл. 1).

Сравнение цитокинового профиля у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией и лиц без эпилепсии. Выполненный математический анализ полученных данных выявил статистически достоверные отличия (MW-test) по уровню ФНО-α и ИЛ-6 между пациентами с фармакорезистентной эпилепсией и лицами без эпилепсии. Последующее сравнение воспалительных маркеров крови не выявило статистически значимых отличий между данными группами по уровню лейкоцитов, СОЭ и СРБ (табл. 2).

Сравнение цитокинового профиля у пациентов с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии и лиц без эпилепсии. Выполненный математический анализ полученных данных не выявил статистически достоверные отличия (MW-test) по уровню ФНО-α и ИЛ-6 между пациентами с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии и лицами без эпилепсии: у лиц с сохраняющимися на фоне лечения приступами уровни воспалительных цитокинов были достоверно выше, чем у пациентов без эпилепсии. Последующее сравнение воспалительных маркеров крови не выявило статистически значимых отличий между данными группами по уровню лейкоцитов, СОЭ и СРБ (табл. 3).

Таблица 1

Результаты изучения цитокинового профиля и воспалительных маркеров в крови у пациентов с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии и фармакорезистентной эпилепсией

Table 1

Results of the study of the cytokine profile and inflammatory markers in the blood of patients with epilepsy in the stage of clinical electroencephalographic remission and pharmacoresistant epilepsy

Показатель	Ремиссия Ме [LQ; UQ]	ФРЭ Ме [LQ; UQ]	p
ФНО-α, пкг/л	1,95 [1; 2]	14 [12,3; 15,4]	0,001*
ИЛ-6, пкг/л	4, [3; 7]	23 [19; 28]	0,002*
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	5 [4; 7]	4 [3; 6]	0,31
СОЭ, мм/ч	3 [2; 5]	3,5 [3,1; 5]	0,64
СРБ, мг/л	2 [1,3; 3,6]	2,7 [2; 3,2]	0,49

Примечание: * достоверные отличия между группами по U-критерию Манна – Уитни, $p < 0,05$.



Таблица 2

Результаты изучения цитокинового профиля и воспалительных маркеров в крови у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией и лиц без эпилепсии

Table 2

Results of the study of the cytokine profile and inflammatory markers in the blood of patients with pharmacoresistant epilepsy and persons without epilepsy

Показатель	ФРЭ Ме [LQ; UQ]	Лица без эпилепсии Ме [LQ; UQ]	p
ФНО-α, пкг/л	14 [12,3; 15,4]	1,7 [1,1; 2]	0,001*
ИЛ-6, пкг/л	23 [19; 28]	4 [2,2; 5,5]	0,001*
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	4 [3; 6]	4 [2; 5]	0,49
СОЭ, мм/ч	3,5 [3,1; 5]	3,9 [3; 4,9]	0,4
СРБ, мг/л	2,7 [2; 3,2]	3 [2; 3,3]	0,51

Примечание: * достоверные отличия между группами по U-критерию Манна – Уитни, $p < 0,05$.

Таблица 3

Результаты изучения цитокинового профиля и воспалительных маркеров в крови у пациентов с эпилепсией в стадии клинко-электроэнцефалографической ремиссии и лиц без эпилепсии

Table 3

Results of the study of the cytokine profile and inflammatory markers in the blood of patients with epilepsy in the stage of clinical electroencephalographic remission and persons without epilepsy

Показатель	Ремиссия Ме [LQ; UQ]	Лица без эпилепсии Ме [LQ; UQ]	p
ФНО-α, пкг/л	1,95 [1; 2]	1,7 [1,1; 2]	0,59
ИЛ-6, пкг/л	4, [3; 7]	4 [2,2; 5,5]	0,72
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	5 [4; 7]	4 [2; 5]	0,32
СОЭ, мм/ч	3 [2; 5]	3,9 [3; 4,9]	0,43
СРБ, мг/л	2 [1,3; 3,6]	3 [2; 3,3]	0,47

Примечание: * достоверные отличия между группами по U-критерию Манна – Уитни, $p < 0,05$.

Обсуждение результатов изучения цитокинового профиля крови у пациентов с эпилепсией в стадии клинко-электроэнцефалографической ремиссии, фармакорезистентной эпилепсией и лиц без эпилепсии. Полученные результаты изучения цитокинового профиля крови указывают на наличие статистически значимого повышения уровня воспалительных цитокинов ФНО-α и ИЛ-6 у пациентов, страдающих фармакорезистентной эпилепсией, по сравнению с пациентами, находящимися в стадии стабильной клинко-электроэнцефалографической ремиссии, и пациентами без эпилепсии (рис. 1).

Как указывалось ранее, сравнение воспалительных маркеров крови не выявило статистически значимых отличий между данными группами по уровню лейкоцитов, СОЭ и СРБ. Это свою очередь указывает на то, что различия по уровню воспалительных цитокинов между данными группами происходят не из некоего неустановленного инфекционного, паранеопластического или аутоиммунного процесса, а являются следствием, а может быть и причиной, сохраняющихся эпилептических приступов. На современном этапе повышение уровней воспалительных цитокинов у неврологических пациентов принято именовать нейровоспалением.

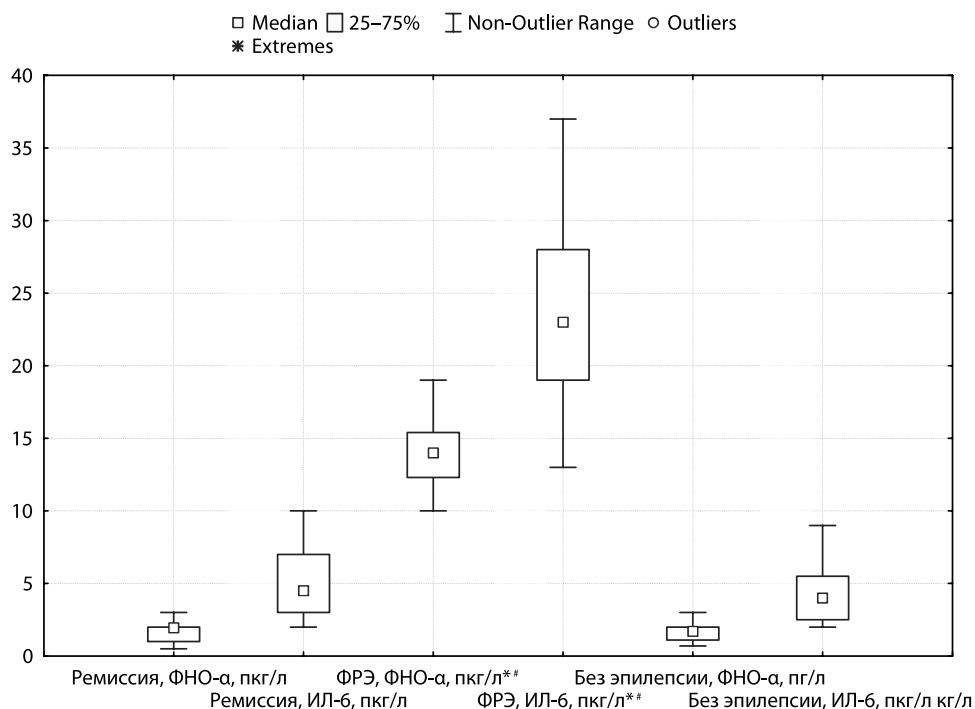


Рис. 1. Результаты изучения цитокинового профиля крови у пациентов с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии, фармакорезистентной эпилепсией и лиц без эпилепсии

Примечания: * установлены достоверные отличия между пациентами в ремиссии и пациентами с фармакорезистентной эпилепсией по U-критерию Манна – Уитни, $p < 0,05$; * установлены достоверные отличия между пациентами без эпилепсии и с фармакорезистентной эпилепсией по U-критерию Манна – Уитни, $p < 0,05$.

Fig. 1. Results of the study of the cytokine profile of blood in patients with epilepsy at the stage of clinical electroencephalographic remission, pharmacoresistant epilepsy and persons without epilepsy

Изучение взаимосвязи эпилепсии и цитокинового профиля крови у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией

Взаимосвязь уровней цитокинового профиля крови с частотой приступов.

В исследуемой группе частота приступов колебалась (от редких до частых), средний показатель за квартал по выборке составил 10 [6; 13]. У всей выборки были генерализованные приступы, у 14 первичного характера, а у 29 приступы имели вторичный характер. Учитывая известную степень воздействия генерализованного эпилептического приступа на состояние нервной системы в целом, именно частота генерализованных приступов, а не фокальных, которые тоже были в клинической картине части пациентов, была принята как точка сравнения.

Для изучения взаимосвязи между содержанием воспалительных цитокинов в крови и частотой эпилептических приступов у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией был проведен корреляционный анализ Спирмена. Между уровнем



воспалительного цитокина ФНО- α и частотой приступов получена статистически значимая умеренная прямая связь ($r_s=0,76$, $p<0,05$), рис. 2.

Между уровнем воспалительного цитокина ИЛ-6 и частотой приступов получена статистически значимая умеренная прямая связь ($r_s=0,66$, $p<0,05$), рис. 3.

Полученные результаты демонстрируют наличие достоверной взаимосвязи между повышенным уровнем воспалительных цитокинов в крови и частотой приступов.

Взаимосвязь уровней цитокинового профиля крови и интенсивности приступов. Для практической неврологии интенсивность приступов является таким же важным аспектом, как и частота приступов. Для оценки степени интенсивности приступов широко применяется The National Hospital Seizure Severity Scale (NHS3), позволяющая получить объективные данные в баллах от 1 до 27, чем выше балл, тем выше интенсивность приступа. В исследуемой группе средний показатель интенсивности приступов был 21 балл, 10 [14; 25].

Для изучения взаимосвязи между содержанием воспалительных цитокинов в крови и интенсивностью эпилептических приступов у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией был проведен корреляционный анализ Спирмена.

Между уровнем воспалительного цитокина ФНО- α и интенсивностью приступов получена статистически значимая сильная прямая связь ($r_s=0,9$, $p<0,05$), рис. 4.

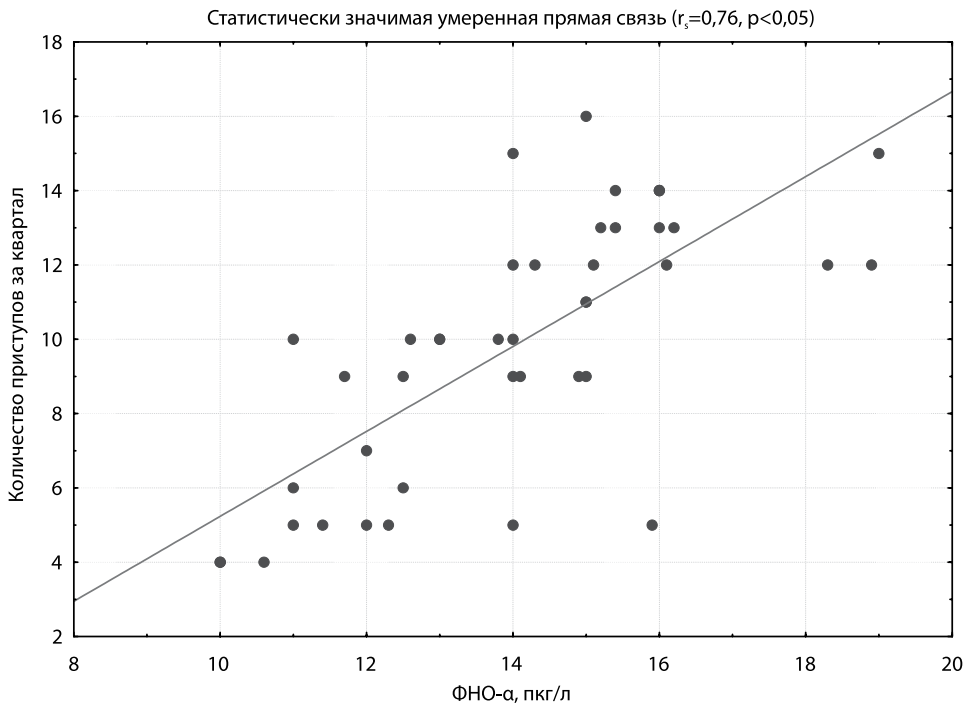


Рис. 2. Взаимосвязь уровня ФНО- α и частоты приступов у лиц с фармакорезистентной эпилепсией
Fig. 2. Relationship of TNF- α level and frequency of seizures in individuals with pharmacoresistant epilepsy

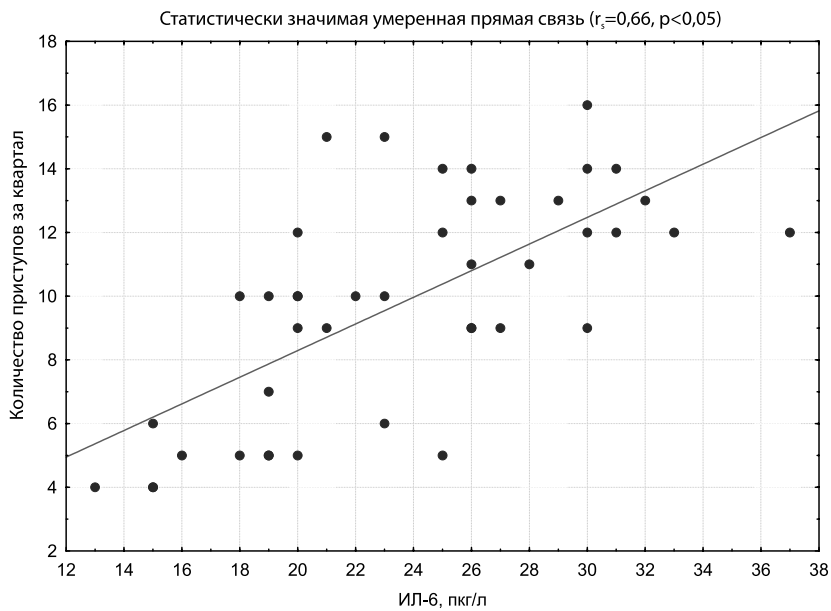


Рис. 3. Взаимосвязь уровня ИЛ-6 и частоты приступов у лиц с фармакорезистентной эпилепсией
Fig. 3. Relationship of IL-6 level and frequency of seizures in individuals with pharmaco-resistant epilepsy

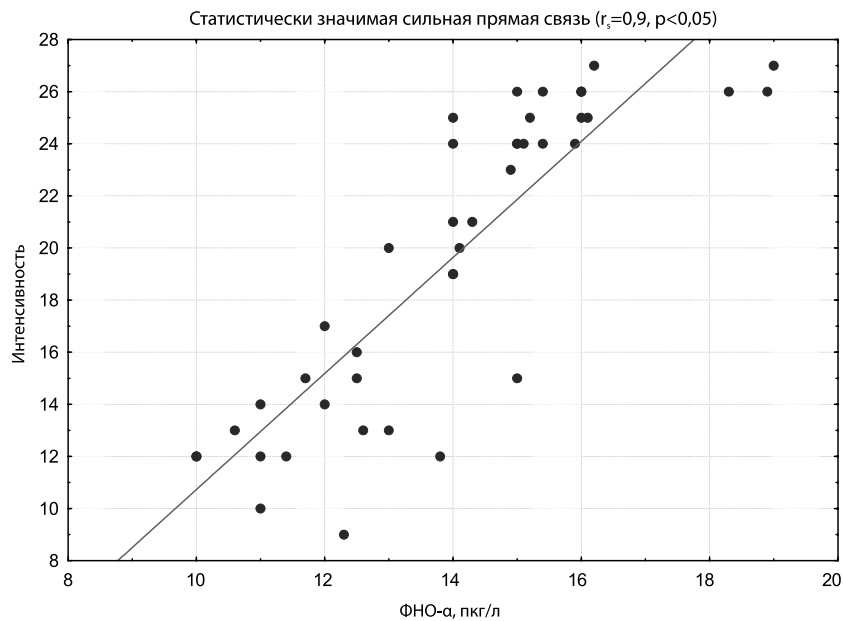


Рис. 4. Взаимосвязь уровня ФНО-α и интенсивности приступов у лиц с фармакорезистентной эпилепсией
Fig. 4. Relationship of TNF-α level and intensity of seizures in individuals with pharmaco-resistant epilepsy

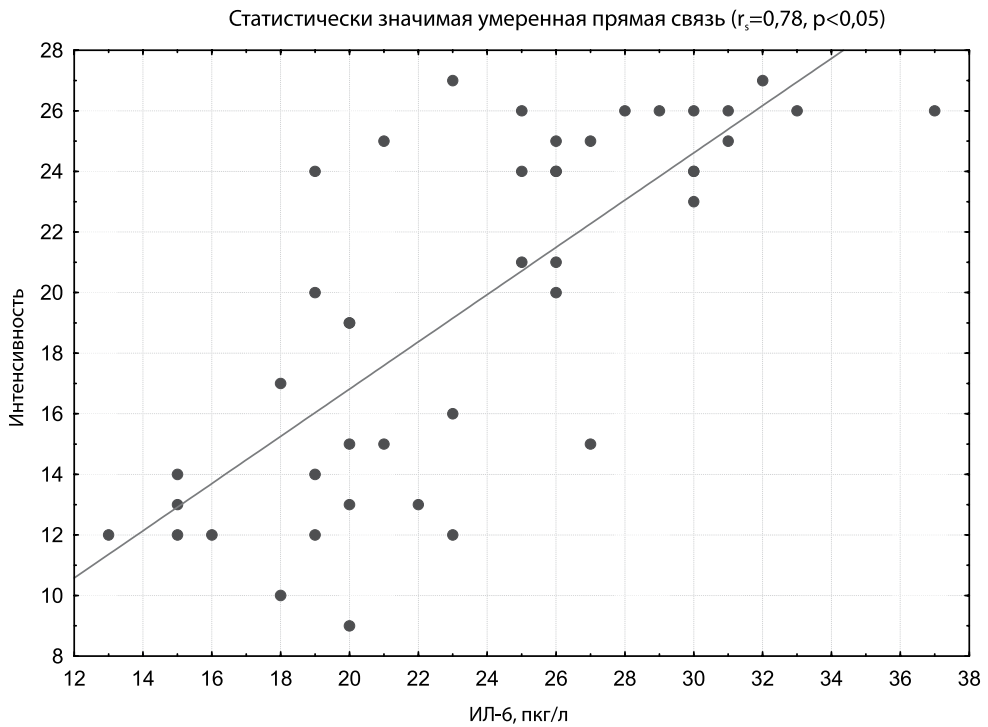


Рис. 5. Взаимосвязь уровня ИЛ-6 и интенсивности приступов у лиц с фармакорезистентной эпилепсией

Fig. 5. Relationship of IL-6 level and intensity of seizures in individuals with pharmacoresistant epilepsy

Между уровнем воспалительного цитокина ИЛ-6 и интенсивностью приступов получена статистически значимая умеренная прямая связь ($r_s=0,78, p<0,05$), рис. 5.

Полученные результаты демонстрируют наличие достоверной взаимосвязи между повышенным уровнем воспалительных цитокинов в крови и интенсивностью приступов.

Взаимосвязь уровней цитокинового профиля крови и эпилептических статусов. Эпилептический статус представляет собой затянувшийся по времени приступ, в случае генерализованного приступа этот временной интервал составляет 5 минут. Именно эпилептические статусы наносят основной урон ментальному здоровью пациентов и значительно повышают риск преждевременной смерти и инвалидизации. В исследуемой нами выборке пациентов с фармакорезистентной эпилепсией из 43 у 27 в клинической картине заболевания были эпилептические статусы.

Выполненный математический анализ полученных данных выявил статистически достоверные отличия (MW-test) по уровню ФНО-α и ИЛ-6 между пациентами с фармакорезистентной эпилепсией с эпилептическими статусами и без (табл. 4).

Полученные данные демонстрируют, что у лиц, имеющих в клинической картине заболевания эпилептические статусы, уровень воспалительных цитокинов достоверно выше, чем у пациентов с эпилепсией без эпилептических статусов.

Таблица 4
Результаты изучения цитокинового профиля и воспалительных маркеров в крови у пациентов с эпилептическим статусом и без него
Table 4
Results of the study of the cytokine profile and inflammatory markers in the blood of patients in patients with and without epileptic status

Показатель	Есть ЭС Me [LQ; UQ]	Нет ЭС Me [LQ; UQ]	p
ФНО-α	15 [13,6; 15,9]	12 [11; 12,7]	0,0013*
ИЛ-6	26 [23; 30]	19 [16,5; 20,4]	0,001*

Примечание: * достоверные отличия между группами по U-критерию Манна – Уитни, $p < 0,05$.

Взаимосвязь уровней цитокинового профиля крови и индекса эпилептической активности. Индекс эпилептической активности демонстрирует, какой процент записи ЭЭГ занят эпилептической активностью. Данный показатель широко используется в эпилептологии для оценки степени тяжести эпилепсии, а также для последующей оценки динамики патологического процесса или для сравнения при назначении лечения. Средний уровень индекса эпилептической активности составил 80% [49; 90]. Для изучения взаимосвязи между содержанием воспалительных

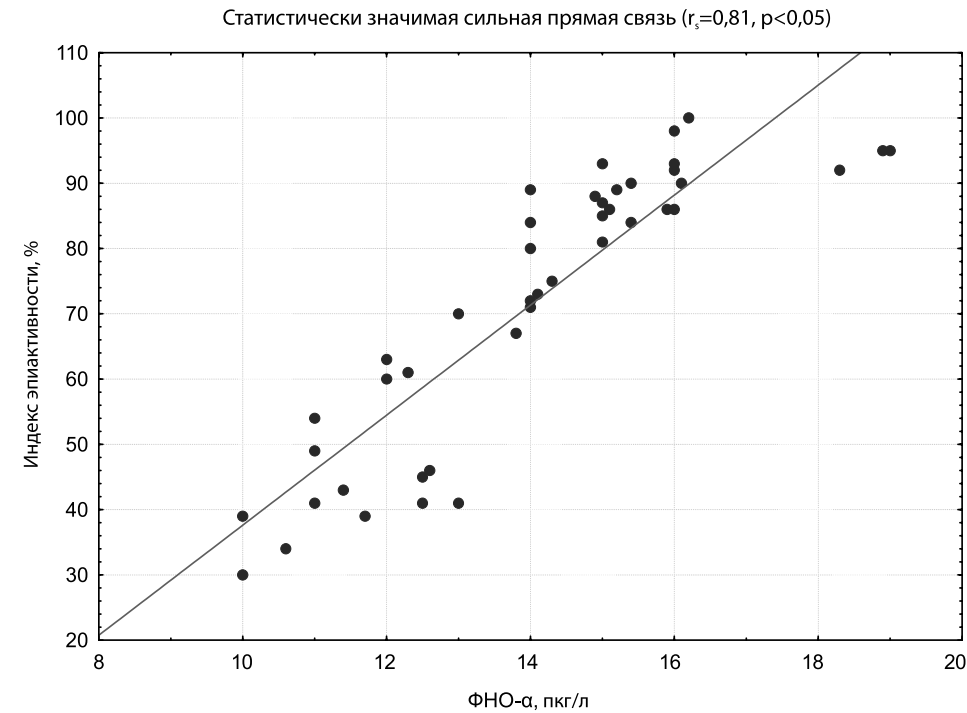


Рис. 6. Взаимосвязь уровня ФНО-α и индекса эпилептической активности у лиц с фармакорезистентной эпилепсией
Fig. 6. The relationship between the level of TNF-α and the index of epileptic activity in individuals with pharmacoresistant epilepsy

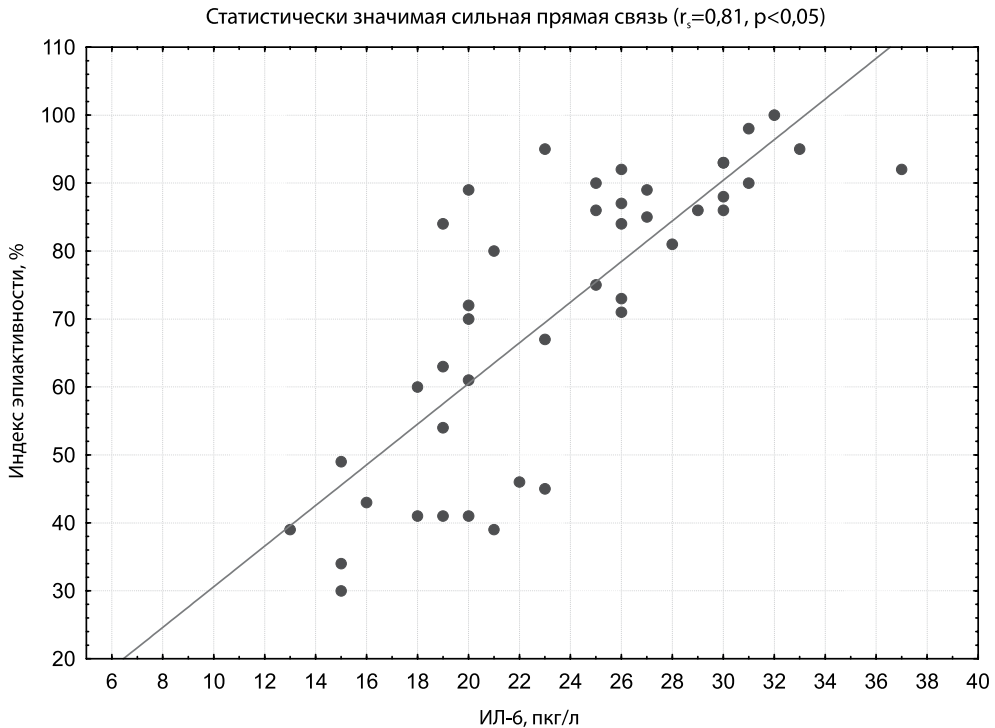


Рис. 7. Взаимосвязь уровня ИЛ-6 и индекса эпилептической активности у лиц с фармакорезистентной эпилепсией

Fig. 7. The relationship between the level of IL-6 and the index of epileptic activity in people with pharmacoresistant epilepsy

цитокинов в крови и индексом эпилептической активности у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией был проведен корреляционный анализ Спирмена. Между уровнем воспалительного цитокина ФНО- α и индексом эпилептической активности получена статистически значимая сильная прямая связь ($r_s=0,93$, $p<0,05$), рис. 6.

Между уровнем воспалительного цитокина ИЛ-6 и индексом эпилептической активности получена статистически значимая сильная прямая связь ($r_s=0,81$, $p<0,05$), рис. 7.

Полученные результаты демонстрируют наличие достоверной взаимосвязи между повышенным уровнем воспалительных цитокинов в крови и индексом эпилептической активности.

Взаимосвязь уровней цитокинового профиля крови и изменений структуры головного мозга. У 29 из 43 пациентов в исследуемой группе фармакорезистентной эпилепсии были верифицированные на МРТ структурные изменения головного мозга. Выполненный математический анализ полученных данных не выявил статистически достоверных отличий (MW-test) по уровню ФНО- α и ИЛ-6 между пациентами со структурными изменениями головного мозга и без них (табл. 5).

Таблица 5
Результаты изучения цитокинового профиля и воспалительных маркеров в крови у пациентов со структурными изменениями головного мозга и без них
Table 5
Results of the study of the cytokine profile and inflammatory markers in the blood of patients with and without structural changes in the brain

Показатель	Есть изменения ГМ Me [LQ; UQ]	Нет изменений ГМ Me [LQ; UQ]	p
ФНО-α	14,1 [12,3; 15,8]	14 [13,1; 15,5]	0,97
ИЛ-6	23 [20; 27]	23 [19; 29]	0,94

Примечание: * достоверные отличия между группами по U-критерию Манна – Уитни, p<0,05.

Таблица 6
Результаты изучения цитокинового профиля и воспалительных маркеров в крови у мужчин и женщин с фармакорезистентной эпилепсией
Table 6
Results of the study of the cytokine profile and inflammatory markers in the blood of men and women with pharmacoresistant epilepsy

Показатель	Мужчины Me [LQ; UQ]	Женщины Me [LQ; UQ]	p
ФНО-α	14,9 [12,4; 16]	14 [12,3; 15,2]	0,86
ИЛ-6	25 [19,5; 30]	22 [19; 26]	0,31

Примечание: * достоверные отличия между группами по U-критерию Манна – Уитни, p<0,05.

Полученные результаты демонстрируют отсутствие достоверной взаимосвязи между повышенным уровнем воспалительных цитокинов в крови и структурными изменениями головного мозга.

Взаимосвязь уровней цитокинового профиля крови и пола пациента с фармакорезистентной эпилепсией. В исследуемой группе фармакорезистентной эпилепсии были 23 женщины и 20 мужчин. Выполненный математический анализ полученных данных не выявил статистически достоверных отличий (MW-test) по уровню ФНО-α и ИЛ-6 между мужчинами и женщинами (табл. 6).

Полученные результаты демонстрируют отсутствие достоверной взаимосвязи между повышенным уровнем воспалительных цитокинов в крови и полом пациента.

■ **ВЫВОДЫ**

1. При изучении цитокинового профиля крови получены следующие результаты. У лиц с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии уровень ФНО-α составил 1,95 пкг/л [1; 2], уровень ИЛ-6 составил 4,5 пкг/л [3; 7]. У лиц с ФРЭ уровень ФНО-α составил 14 пкг/л [12,3; 15,4], уровень ИЛ-6 составил 23 пкг/л [19; 28]. У лиц, не больных эпилепсией, уровень ФНО-α составил 1,7 пкг/л [1,1; 2], уровень ИЛ-6 составил 4 пкг/л [2,2; 5,5]. Статистический анализ выявил, что у группы с ФРЭ уровни ФНО-α и ИЛ-6 были достоверно больше, чем у группы с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии (MW-test, p=0,001; MW-test, p=0,002) и группы без эпилепсии (MW-test, p=0,001; MW-test, p=0,001).
2. При изучении маркеров воспалительного профиля крови получены следующие результаты. У лиц с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической



ремиссии уровень лейкоцитов был 5×10^9 кл/л [4; 7], уровень СОЭ был 3 мм/ч [2; 5], уровень СРБ – 2 мг/л [1,3; 3,6]. У лиц с ФРЭ уровень лейкоцитов был 4×10^9 кл/л [3; 6], уровень СОЭ был 3 мм/ч [2; 5], уровень СРБ – 2,7 мг/л [2; 3,2]. У лиц, не больных эпилепсией, уровень лейкоцитов был 4×10^9 кл/л [2; 5], уровень СОЭ был 3,9 мм/ч [3; 4,9], уровень СРБ был 3 мг/л [2; 3,3]. Статистический анализ не выявил достоверных отличий по всем вышеуказанным параметрам между группами (MW-test, $p > 0,05$).

3. Установлено, что у лиц с ФРЭ между уровнем воспалительного цитокина ФНО- α и частотой приступов получена статистически значимая умеренная прямая связь ($r_s = 0,76$, $p < 0,05$), между уровнем воспалительного цитокина ИЛ-6 и частотой приступов также ($r_s = 0,66$, $p < 0,05$).
4. Установлено, что у лиц с ФРЭ между уровнем воспалительного цитокина ФНО- α и интенсивностью приступов получена статистически значимая сильная прямая связь ($r_s = 0,9$, $p < 0,05$), а между уровнем воспалительного цитокина ИЛ-6 и интенсивностью приступов получена статистически значимая умеренная прямая связь ($r_s = 0,78$, $p < 0,05$).
5. Установлено, что у лиц с ФРЭ, имеющих в картине заболевания эпилептические статусы, уровень ФНО- α был 15 пкг/л [13,6; 15,9], уровень ИЛ-6 был 26 пкг/л [23; 30], а у лиц с ФРЭ без эпилептических статусов уровень ФНО- α был 12 пкг/л [11; 12,7], уровень ИЛ-6 был 19 пкг/л [16,5; 20,4]. Статистический анализ продемонстрировал, что у лиц, имеющих в клинической картине заболевания эпилептические статусы, уровень воспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 достоверно выше, чем у пациентов с эпилепсией без эпилептических статусов (MW-test, $p = 0,0013$; MW-test, $p = 0,001$).
6. Установлено, что у лиц с ФРЭ между уровнем воспалительного цитокина ФНО- α и индексом эпилептической активности получена статистически значимая сильная прямая связь ($r_s = 0,93$, $p < 0,05$), между уровнем воспалительного цитокина ИЛ-6 и индексом эпилептической активности также ($r_s = 0,81$, $p < 0,05$).
7. Установлено, что между группой пациентов с ФРЭ, имеющих структурные изменения головного мозга, и группой пациентов с ФРЭ без структурных изменений головного мозга не обнаружено статистически значимых отличий по уровням воспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 (MW-test, $p > 0,05$).
8. Установлено, что между группами мужчин и женщин с ФРЭ не обнаружено статистически значимых отличий по уровням воспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 (MW-test, $p > 0,05$).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Annamaria Vezzani, Silvia Balosso and Teresa Ravizza. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(8):459–472.
2. Scheffer I.E. 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*. 2016;1(1–2):37–44. doi: 10.1002/epi4.5. eCollection 2016 Sep.
3. Devinsky O, Vezzani A, Najjar S, De Lanerolle N.C., Rogawski M.A. Glia and epilepsy: excitability and inflammation. *Trends in Neurosciences*. 2013;36(3):174–184.
4. Li G. Cytokines and epilepsy. *Seizure*. 2011;20(3):249–256.
5. Teletaeva G. Cytokines and antitumor immunity. *Practical oncology*. 2007;8(4):211–218.
6. Melvin J., Hardison H. Immunomodulatory Treatments in Epilepsy. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2014;21(3):232–237.
7. Riazi K., Galic M., Pittman Q. Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: Cytokines and brain excitability. *Epilepsy Research*. 2010;89:34–42.
8. Sinha S., Patil S.A., Jayalekshmy V., Satishchandra P. Do cytokines have any role in epilepsy? *Epilepsy Research*. 2008;82:171–176.
9. Vezzani A., Balosso S., Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(8):459–472.
10. Yu N., Liu H., Di Q. Modulation of Immunity and the Inflammatory Response: A New Target for Treating Drug-resistant Epilepsy. *Current Neuropharmacology*. 2013;11:114–127.