УДК: 612.017.1+612.825.3

УРОВЕНЬ МЕДИАТОРОВ ИММУННОГО ОТВЕТА У ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ НА ФОНЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА

М.А. АРТЫКОВА
Ташкентский институт усовершенствования врачей, Республика Узбекистан, г. Ташкент

МИЯ ФАЛАЖИ ФОНИДА ЭПИЛЕПСИЯСИ БОР БОЛАЛАРДА ИММУН ЖАВОБ МЕДИАТОРЛАРИНИНГ ДАРАЖАСИ

М.А. АРТЫКОВА
Тошкент врачлар малакасини ошириш институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент

LEVEL IMMUNE RESPONSE MEDIATORS IN CHILDREN WITH EPILEPSY THE BACKGROUND CEREBRAL PALSY

M.A. ARTYKOVA
Tashkent Institute of Advanced Medical Studies, Republic of Uzbekistan, Tashkent

85 нафар мия фалажи фонида эпилепсияси бор ва эпилепсияси бўлмаган болаларда қон зардоби ва орқа мия суюқлигида цитокинлар (TNF-α ва IFN-γ) миқдорини аниқлаш бўйича татқиқотлар ўтказилди. Аниқланишича БМФ бўлган болалар қон зардобида TNF-α миқдори назорат гуруҳга нисбатан 3 маротаба ортиқ, IFN-γ миқдори эса 1,3 маротаба кам бўлар экан. БМФ фонида эпилепсияси бор болаларда TNF-α миқдори контроль гуруҳга нисбатан 1,5 нисбаттан ортиқ, IFN-γ 1,7 маротаба кам бўлар экан. БМФ фонида эпилепсияси бор болаларда орқа мия суюқлигида TNF-α миқдори эпилепсияси бўлмаганларга нисбатан ортиқроқлиги аниқланди.

***Калит сўзлар**: болалар мия фалажи, эпилепсия, цитокинлар, шиш некрози омили, интерферон.*

A study of 85 children with epilepsy or without at cerebral palsy background to study the level of pro-inflammatory (TNF-α and IFN-γ) cytokines in the serum and cerebrospinal fluid. It was revealed that the peripheral blood serum of children with cerebral palsy TNF-α level by almost 3 times higher than control group values, and IFN-γ level is 1.3 times lower than control values. In children with cerebral palsy with epilepsy on a background level of TNF-α is 1.5 times higher than the control group values, and 1.7 times lower than that of children with cerebral palsy without epilepsy, and the level of IFN-γ in the presence of epilepsy is 1.7 times lower control values. In the cerebrospinal fluid of children with cerebral palsy and epilepsy level of TNF-α was significantly higher than in children without epilepsy.

***Keywords:** cerebral palsy, epilepsy, cytokines, tumor necrosis factor, interferon.*

Детский церебральный паралич (ДЦП) и эпилепсия являются одними из самых инвалидизирующих заболеваний в неврологии детского возраста. Склонность к эпилепсии имеют 15-90% детей с ДЦП [1, 3, 4, 5]. Эпилепсией страдает почти половина пациентов со спастической тетраплегией и спастической гемиплегией, несколько реже она встречается у детей со спастической диплегией [2, 6]. По мнению Белоусовой Е.Д. (2004), форма детского церебрального паралича определяет ту или иную форму эпилепсии [3, 4]. Половина пациентов со спастической гемиплегией имеет фокальные приступы, простые и сложные, приступы со вторичной генерализацией.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что между нервной, эндокринной и иммунной системой существуют множественные связи, которые обеспечивают физиологическую иммунорегуляцию. Больные ДЦП представляют собой группу с сочетанным поражением нервной и иммунной систем [1, 4]. Среди маркеров нейродеструктивных и репаративных механизмов, исследуемых в последнее время у больных с гипоксически - ишемическими поражениями ЦНС, особое внимание уделяется цитокинам, которым отводится основная роль в осуществлении бидиректоральной связи между нервной и иммунной системами организма [1, 4]. Особое внимание уделяется исследованию роли отдельных цитокинов, в частности провоспалительных (TNF-α, IFN-γ, IL-1β) цитокинов.

Целью данного исследования явилось изучение уровня фактора некроза опухоли-α (TNF-α) и интерферона-γ (IFN-γ) у детей с эпилепсией при ДЦП.

Материалы и методы исследования. Были обследованы 85 детей. 19 практически здоровых детей составили контрольную группу. Патология ДЦП и эпилепсии устанавливалась на основании клинико-инструментальных, анамнестических, генеалогических, биохимических методов исследования. Возраст обследованных детей был в пределах до 5 лет.

Уровень провоспалительных цитокинов (TNF-α и IFN-γ) определяли в сыворотке периферической крови и в спиномозговой жидкости (СМЖ) методом ИФА (ООО «Цитокин», Россия).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0, производился подсчет среднего арифметического значения, стандартного отклонения, параметрического t-критерия Стьюдента.

Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и их обсуждение. Как известно, решающее значение для диагностики и прогноза тяжести течения как ДЦП, так и эпилепсии при ДЦП, приобретают методы нейровизуализации (МРТ, КТ, ПЭТ). Результаты анализа показали, что из числа обследованных детей, у 26,2% наблюдалась спастическая гемиплегия, у 18,6% - спастическая тетраплегия, у 14,4% дискинезия и у 3,9% - атаксия. Помимо моторных нарушений, 33,3% детей имели эпилепсию, которая чаще всего встречалась у больных со спастической тетраплегией. Коммуникативные расстройства регистрировались у 58% больных, с максимальной частотой они отмечались в группе детей с дискинезией. Чаще всего (42,8%) выявлялось повреждение белого вещества головного мозга в виде перивентрикулярной лейкомоляции и перивентикулярных кровоизлияний, реже - поражение базальных ганглиев (11,9%). Пороки развития головного мозга были выявлены, в основном, у детей с гемиплегией. Во всех подгруппах ДЦП встречались смешанные варианты поражений головного мозга, такие больные имели, как правило, сопутствующую патологию – эпилепсию, пороки развития внутренних органов, патологию зрения и др.

Таким образом, проведение МРТ всем детям с ДЦП является необходимым мероприятием для определения времени и объема поражения головного мозга. По данным Е.Д. Белоусовой [2], из всех типов поражения головного мозга наиболее эпилептогенными являются корковые дисплазии.

Следующим этапом наших исследований было проведение исследований по изучению уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке периферической крови и спинномозговой жидкости у детей с ДЦП. Обследованные дети были разделены на 2 группы: 20 детей с ДЦП и 20 детей с эпилепсией при ДЦП.

Полученные нами результаты приведены в таблице 1. Анализ результатов, полученных при изучении содержания TNF-α выявил некоторое различие: в сыворотке периферической крови у детей с ДЦП уровень TNF-α в 2,8 раза выше контрольных значений (P<0,001). В то время как у детей с эпилепсией при ДЦП он составил в среднем 36,4±1,04 пг/мл, что достоверно выше значений контрольной группы (P<0,05), но ниже значений детей с ДЦП в 2 раза (P<0,01).

Как известно, TNF-α – это плейотропный провоспалительный цитокин, выполняющий регуляторные и эффекторные функции в иммунном ответе и воспалении. Установлено, что TNF-α ответственен за прогрессирующее повреждение нейронов и является важным пусковым фактором в нейропротективной интервенции после острого периода повреждения мозга [1, 4]. Показано, что TNF-α имеет отношение к повреждению миелина и олигодендроцитов, может вызвать артериальную гипотензию ишемических повреждений вещества мозга [4]. Вместе с тем высокая концентрация этого цитокина может играть регулирующую роль [1]. Возможно, повышенный уровень TNF-α у детей с ДЦП связан с влиянием перенесенной гипоксии.

Как известно IFN-γ продуцируется активированными Th1-клетками и NK-клетками. В наших исследованиях отмечен пониженный уровень IFN-γ у больных детей, по сравнению с данными контрольной группы (22,3±1,8 пг/мл) (P<0,05). Причем, более глубокий дефицит наблюдался у детей с эпилепсией на фоне ДЦП (P<0,01) (рис. 1).

Таблица 1.

Концентрация провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у обследованных детей, (M±m)

Группы обследованных	*TNF-α пг/мл*	*IFN-γ, пг/мл*
Контрольная группа	23,5 ± 2,1	28,3 ± 2,3
Дети с ДЦП	62,2 ± 2,8***	22,3 ± 1,8*
ДЦП + эпилепсия	36,4 ± 1,04***	16,4 ± 1,8***

Примечание* - различия относительно показателей контрольной группы значимы (*- P<0,05; *** - P<0,001)

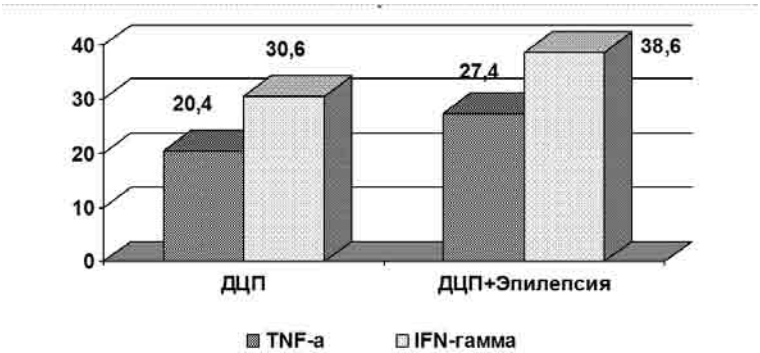

Рис. 1. Уровень провоспалительных цитокинов в СМЖ, (пг/мл)

О девиации цитокинового профиля по пути Th1-типа (провоспалительного) можно судить по содержанию IFN-γ. Участие цитокинов в повреждении белого вещества мозга и убыли нейронов представляется закономерным, если учесть, что цитокины активно индуцируют апоптоз. Проникшие в нервную систему активированные Т-клетки, вторично активированные макрофаги и клетки микроглии выделяют провоспалительные цитокины, что ведет к развитию ограниченной воспалительной реакции. В этих очагах начинают продуцироваться антитела против собственного миелина (антимиелиновые антитела), концентрация которых быстро возрастает за счет системно образующихся через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Начинается процесс гибели олигодендроглиоцитов. Увеличивается проницаемость ГЭБ, что способствует усилению аутоиммунных реакций [1, 4].

По данным некоторых авторов [7] была гипотеза, что повышенный уровень провоспалительных цитокинов может быть предиктором развития эпилепсии. Кроме того, было высказано предположение, что повышенные уровни провоспалительных цитокинов могут вызвать повреждение нейронов в течение всей жизни [8].

Выводы.

1. В сыворотке периферической крови у детей с ДЦП уровень TNF-α почти в 3 раза выше значений контрольной группы, а уровень IFN-γ в 1,3 раза ниже контрольных значений. У детей с эпилепсией на фоне ДЦП уровень TNF-α в 1,5 раза выше значений контрольной группы и в 1,7 раза ниже, чем у детей с ДЦП без эпилепсии, а уровень IFN-γ при наличии эпилепсии в 1,7 раза ниже контрольных значений.

2. В спинномозговой жидкости детей с ДЦП и эпилепсией уровень TNF-α достоверно выше, чем у детей без эпилепсии.

Литература:

1. Аутеншлюс А.И., Шкунов А.Н., Иванова О.В., Дегтярева В.Г. Содержание некоторых цитокинов у детей с поражением центральной нервной системы // Ж. неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. - 2003. - №3. - С. 52-54.
2. Белоусова Е.Д. Факторы риска, тактика лечения и прогноз судорожного синдрома и эпилепсии у детей с детским церебральным параличом: Автореф. дис. …д-ра мед. наук. - М., 2004. - 42 с.
3. Вастьянов Р.С. Нейротропные эффекты цитокинов и факторов роста // Успехи физиологических наук. - 2007. - Т. 38, №1. - С. 39-54.
4. Гайсина Л.З., Гайнетдинова Д.Д., Хакимова Р.Ф. Нейроиммунологические аспекты патогенеза детского церебрального паралича // Медицинская иммунология. - 2011. - Т.13, №2-3. - С. 115–120.
5. Folkerth R.D. Neuropathologic substrate of cerebral palsy // Child Neurol. – 2009. - №12.- P.40-49.
6. Schmitz T., Chew L.J. Cytokines and myelination in the central nervous system // Scientific World Journal. – 2008. - Vol. 2, №8. – P. 1119-1147.
7. Waldemar A. Carlo. Cytokines and Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants // J Pediatr. – 2011. – Vol.159, №6. – P. 919–925.
8. Oygur N., Sonmez O., Сака О. Прогностическая ценность плазмы и цереброспинальной жидкости, фактора некроза опухоли - альфа и интерлейкина-1-бетта у доношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией // Arch Dis Child фетальный неонатальной Ed. – 1998. – Том.79. – С. 190-193.

УРОВЕНЬ МЕДИАТОРОВ ИММУННОГО ОТВЕТА У ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ НА ФОНЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА

М.А. АРТЫКОВА

Ташкентский институт усовершенствования врачей, Республика Узбекистан, г. Ташкент

Проведено исследование у 85 детей с эпилепсией и без нее на фоне церебрального паралича по изучению уровня провоспалительных (TNF-α и IFN-γ) цитокинов в сыворотке крови и спинномозговой жидкости. Было выявлено, что в сыворотке периферической крови у детей с ДЦП уровень TNF-α почти в 3 раза выше значений контрольной группы, а уровень IFN-γ в 1,3 раза ниже контрольных значений. У детей с эпилепсией на фоне ДЦП уровень TNF-α в 1,5 раза выше значений контрольной группы и в 1,7 раза ниже, чем у детей с ДЦП без эпилепсии, а уровень IFN-γ при наличии эпилепсии в 1,7 раза ниже контрольных значений. В спинномозговой жидкости детей с ДЦП и эпилепсией уровень TNF-α достоверно выше, чем у детей без эпилепсии.

***Ключевые слова**: детский церебральный паралич, эпилепсия цитокины, фактор некроза опухолей, интерферон.*