

ЦИТОКИНЫ И НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ ПРИ ВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТАХ И СУДОРОЖНОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ. II. СУДОРОЖНЫЙ СИНДРОМ

Л.А. Алексеева¹, Г.Ф. Железникова¹, Е.Ю. Горелик¹, Н.В. Скрипченко^{1,2},
А.А. Жирков¹

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Во второй части обзора приведены новые сведения о факторах патогенеза судорожного синдрома у детей, в том числе о значительной роли вирусной инфекции в развитии судорог и эпилепсии (ЭПЛ) у детей, о чем свидетельствуют данные клинических и экспериментальных исследований. Различные формы судорожного синдрома, ассоциированного с вирусной инфекцией, включают фебрильные судороги и фебрильный эпилептический статус, острые симптоматические судороги при энцефалитах и постэнцефалитическую эпилепсию. Причинным фактором фебрильных судорог и фебрильного эпилептического статуса чаще всего является герпесвирус человека 6 типа, который выделен и при височной эпилепсии. Фебрильные судороги, и особенно фебрильный эпилептический статус, ассоциированы с развитием в дальнейшем эпилепсии. Особого внимания заслуживает эпилептический синдром, связанный с фебрильными инфекциями (FIRES), поражающий чаще детей школьного возраста и отличающийся крайне тяжелым течением и неблагоприятным исходом. Судорожный синдром ассоциирован с системным воспалением и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, повышающих проницаемость гематоэнцефалического барьера и функциональную активность резидентных клеток мозга, которые участвуют в генерации судорог и поддерживают эпилептогенез. С учетом ведущей роли воспаления в генезе судорожного синдрома цитокины и хемокины в последние десятилетия широко изучаются в качестве возможных прогностических критериев эпилептогенеза. Нейроспецифические белки исследуются как маркеры поражения клеток мозга при разных воспалительных заболеваниях центральной нервной системы. В первой части обзора были изложены современные сведения о системном и локальном ответе цитокинов/хемокинов при вирусных энцефалитах. Здесь представлены клинические исследования в основном за последние 5–7 лет с определением цитокинов/хемокинов и нейроспецифических белков у детей с разными формами судорожного синдрома, в том числе эпилепсией. Обсуждаются ассоциации уровня биомаркеров с клиническими параметрами болезни и возможность их использования в диагностике и прогнозе ее дальнейшего течения.

Ключевые слова: цитокины, хемокины, нейроспецифические белки, фебрильные судороги, эпилептический статус, эпилепсия, неонатальные судороги, FIRES, дети.

Адрес для переписки:

Железникова Галина Федоровна
197002, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 9,
Детский научно-клинический центр инфекционных болезней.
Тел.: 8 905 267-41-32 (моб.).
E-mail: zheleznikova.galina@gmail.com

Contacts:

Galina F. Zheleznikova
197002, Russian Federation, St. Petersburg, Prof. Popova str., 9,
Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases.
Phone: +7 905 267-41-32 (mobile).
E-mail: zheleznikova.galina@gmail.com

Для цитирования:

Алексеева Л.А., Железникова Г.Ф., Горелик Е.Ю., Скрипченко Н.В.,
Жирков А.А. Цитокины и нейроспецифические белки при вирусных
энцефалитах и судорожном синдроме у детей. II. Судорожный
синдром // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 3. С. 433–446.
doi: 10.15789/2220-7619-CAN-1449

Citation:

Alekseeva L.A., Zheleznikova G.F., Gorelik E.Y., Skripchenko N.V., Zhirkov A.A.
Cytokines and neuro-specific proteins in viral encephalitis and convulsive
syndrome in children. II. Convulsive syndrome // Russian Journal of Infection
and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 3, pp. 433–446.
doi: 10.15789/2220-7619-CAN-1449

© Алексеева Л.А. и соавт., 2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-CAN-1449>

CYTOKINES AND NEURO-SPECIFIC PROTEINS IN VIRAL ENCEPHALITIS AND CONVULSIVE SYNDROME IN CHILDREN. II. CONVULSIVE SYNDROME

Alekseeva L.A.^a, Zheleznikova G.F.^a, Gorelik E.Y.^a, Skripchenko N.V.^{a,b}, Zhirkov A.A.^a

^a Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russian Federation

^b St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. In this Section we provide new data on the pathogenetic factors in pediatric convulsive syndrome, including a prominent role of viral infection in developing seizures and epilepsy (EPL) in children, as evidenced by clinical and experimental studies. Various forms of convulsive syndrome associated with viral infection include febrile convulsions and febrile epileptic status, encephalitis-related acute symptomatic seizures, and postencephalitic epilepsy. The human herpesvirus-6 isolated in temporal lobe epilepsy is a frequent causative agent of febrile seizures and febrile epileptic status. Febrile seizures and, especially, febrile epileptic status are associated with further developing epilepsy. Of special note is the febrile infection-related epileptic syndrome (FIRES) more often affecting school-aged children and characterized by extremely severe course and unfavorable outcome. Convulsive syndrome is associated with systemic inflammation and overproduced pro-inflammatory cytokines that increase permeability of the blood-brain barrier and functional activity of brain-resident cells, which are involved in eliciting seizures and maintaining epileptogenesis. Taking into consideration the key role of inflammation underlying convulsive syndrome, in recent decades cytokines and chemokines have been widely studied as possible prognostic criteria for epileptogenesis. Neuron-specific proteins are examined as markers of brain cell damage in various inflammatory diseases of the central nervous system. The first Section of the review presented current understanding on systemic and local cytokine/chemokine response in viral encephalitis. Here we present clinical trials published within the last 5–7 years assessing cytokines/chemokines and neuron-specific proteins in children with various forms of convulsive syndrome, including epilepsy. Association between biomarker level and disease clinical parameters as well as potential for their use to diagnose and predict its further course are discussed.

Keywords: cytokines, chemokines, neurospecific proteins, febrile convulsions, epileptic status, epilepsy, neonatal convulsions, FIRES, children.

Вопросы этиопатогенеза судорожного синдрома

Инфекции, особенно вирусные, играют значительную роль в развитии судорог и эпилепсии (ЭПЛ) у детей, о чем свидетельствуют данные клинических и экспериментальных исследований, рассмотренные в недавнем обзоре [10]. Различные формы судорожного синдрома (СС), ассоциированного с вирусной инфекцией, включают фебрильные судороги и фебрильный эпилептический статус (ФЭС), острые симптоматические судороги при энцефалитах и пост-энцефалитическую ЭПЛ (ПЭЭПЛ) [3].

Фебрильные судороги (ФС), характерные для детей младшего возраста, обычно связаны с инфекциями вирусом гриппа А, респираторно-синцитиальным вирусом и аденовирусом, энтеровирусами, ротавирусом [8, 10]. Однако причинным фактором ФС, и особенно ФЭС (ФС продолжительностью более 30 минут), чаще всего служит HHV-6 (human herpesvirus-6) [10], что отмечено в том числе и в России [2, 7, 8]. Есть указания на причастность HHV-6 и к височной ЭПЛ (TLE [temporal lobe epilepsy]) [18]. Метаанализ данных 10 исследований [59] выявил присутствие ДНК HHV-6 в 22% образцов биопсии мозга пациентов с MTLE-HS (mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis) (n = 456) против 10,3% (p < 0,01) в образцах группы контроля (n = 136). Авторы заключили, что

HHV-6-инфекция может являться фактором риска развития MTLE, но причинная взаимосвязь и возможная патологическая роль HHV-6 в этом процессе еще не установлены.

Неоднократно подтверждено, что длительные и рецидивирующие ФС у детей могут приводить к развитию ЭПЛ в дальнейшем [2, 8]. В обзорах [18, 43] суммированы результаты исследований первой декады XXI в. по вопросам взаимосвязи между ФС и TLE, с акцентом на роль воспаления в генезе СС. Приводятся доказательства, что именно ФЭС, а не простые ФС является значительным фактором риска последующего развития TLE на фоне склероза гиппокампа.

С обычными инфекциями, сопровождающимися лихорадкой, связан также редкий эпилептический синдром FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome), развивающийся в основном у детей школьного возраста. Впервые этот синдром был описан в 1986 г. Awaya Y. и Fukuyama Y. и затем подтвержден в разных странах Европы и Азии. FIRES характеризуется тремя фазами болезни: инициальная — обычная острая респираторная или кишечная инфекция с лихорадкой, за которой через 2–14 дней следует острая фаза с частыми повторными фокальными судорогами и быстрым переходом в рефрактерный ЭС и затем, без латентного периода, в хроническую фазу лекарственно-устойчивой ЭПЛ (ЛУЭПЛ). Этиология и патогенетические механизмы

FIRES неясны, но предполагается триггерная роль инфекции в запуске патологического процесса [14]. Ретроспективный анализ 77 случаев FIRES у детей в возрасте от 2 до 17 лет показал, что в острой фазе болезни умерли 9 (12%) детей, а из 68 выживших 63 (93%) пациента в последующем имели ЛУЭПЛ [37]. В России также описан случай FIRES у ребенка на фоне персистирующей микст-инфекции герпесвирусами (HHV-6 и HSV [herpes simplex virus]) [7]. FIRES как внезапная и крайне тяжелая эпилептическая энцефалопатия (ЭП) у ранее здоровых детей, несмотря на редкую встречаемость, представляет серьезную проблему в детской неврологии. В недавнем обзоре van Baalen A. и соавт. [52] подчеркнули особую тяжесть исхода FIRES: летальный исход в острую фазу (до 30% случаев) или ЛУЭПЛ с нарастанием нейropsychологических нарушений и часто общей атрофией мозга. Обсуждая известные гипотезы патогенеза этой ЭП, авторы высказывают предположение, что FIRES является иммуноопосредованным (но не аутоиммунным) заболеванием, которое можно определить как «эпилептический синдром, ассоциированный с фульминантным иммунным ответом на инфекцию». Уточняя гипотезу о триггерной роли инфекции в патогенезе FIRES [14], Serino D. и соавт. [48] предположили, что системная инфекция при FIRES действует как триггер нейровоспалительного каскада, создавая замкнутый круг эпилептогенеза при условии предрасположенности мозга к этому процессу.

Развитие постэнцефалитической эпилепсии (ПЭЭПЛ) часто ассоциировано с герпесвирусами (ГВ) — возбудителями вирусного энцефалита (ВЭ). Прежде всего, это HSV, который у детей чаще всего является возбудителем ВЭ с манифестацией СС. HHV-6 также может стать причиной ВЭ с риском развития ПЭЭПЛ. При HHV-6-ВЭ обычная локализация поражения мозга такая же, как и в случае с HSV-1-ВЭ (преимущественно медиальные отделы височных долей) [3, 7], характерная также для наиболее часто встречающейся формы ЭПЛ у взрослых — MTLE [59].

Изучая значение этиологии энцефалита в оценке риска развития ПЭЭПЛ у детей, австралийские исследователи [44] проводили наблюдение (в среднем в течение 7 лет) за 147 детьми, перенесшими ВЭ, аутоиммунный энцефалит (АИЭ) или энцефалит неясной этиологии. Всего за время наблюдения ПЭЭПЛ была диагностирована у 31 (21%) пациента. Эпилептический статус (ЭС) в периоде острого энцефалита оказался наиболее сильным прогностическим критерием развития ПЭЭПЛ. Этиологическим фактором высокого риска развития ПЭЭПЛ был определен HSV-ВЭ: ПЭЭПЛ диагностиро-

вана у 6 из 9 (67%) детей, перенесших HSV-ВЭ, в то время как ПЭЭПЛ после энтеровирусного энцефалита был зафиксирован в 4 из 18 (22%), а после АИЭ — в 1 из 41 (2,4%) случая.

Предполагают, что в генезе СС участвует системный иммунный ответ на инфекцию с гиперпродукцией провоспалительных медиаторов, способных изменять проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и функциональную активность клеток ЦНС через модификацию рецепторов и ионных каналов, что приводит к повышенной возбудимости нейронов и возникновению судорог. С другой стороны, длительные повторные судороги сами вызывают «стерильное» воспаление, вовлекая мозг в эпилептогенез [10]. Адаптивный ответ мозга на повышенную возбудимость нейронов с участием иммунных клеток, сосудистых клеток и самих нейронов («нейрогенное нейровоспаление») может стать неадекватным, создавая «порочный круг» и усугубляя патологический процесс при ЭПЛ [60]. Имеются доказательства, что нейровоспаление, развивающееся в первый год жизни в ответ на иммунные стимулы или сами судороги, предрасполагает незрелый мозг к повышенной возбудимости в зрелом возрасте [54]. По результатам опытов на экспериментальных моделях ЭПЛ и данным, полученным у детей с ЛУЭПЛ, высказано предположение, что происходящие в начале жизни первые пролонгированные судороги, активируя глию и ГЭБ, создают условия для быстрого и усиленного ответа на вторичные приступы с ростом проницаемости ГЭБ и инфильтрацией в мозг макрофагов и Т-лимфоцитов. В результате развивается постоянное хроническое воспаление, которое закрепляет эпилептогенез в развивающемся мозге [35].

В последние десятилетия в нейробиологии достигнуто принципиально важное понимание тесной взаимосвязи астроцитов и нейронов в ходе обеспечения основных функций мозга, в связи с чем возникла необходимость пересмотра роли астроцитов в норме и патологии [4]. Формируется представление об особой роли астроцитов в эпилептогенезе. Показано, что астроциты, главные элементы защиты гомеостаза мозга, могут непосредственно участвовать в генезе судорог и ЭС. Длительная активация астроцитов ведет к снижению клиренса глутамата и его накоплению в синаптическом пространстве, что повышает риск эксайтотоксичности нейронов и генерации судорог. Воспалительные изменения астроцитов (астроглиоз) являются характерным признаком ЭПЛ [53]. Изучив образцы гиппокампа пациентов с MTLE-HS, Bedner P. и соавт. [12] впервые обнаружили в них полное отсутствие сцепления щелевых контактов (gap junction coupling)

и полноценных (*bona fide*) астроцитов, рассматривая эти изменения как ключевые события патогенеза MTLE-HS.

С учетом ключевой роли воспаления в генезе СС и ЭПЛ его главные медиаторы — цитокины (ЦК) и хемокины (ХК) — в последние десятилетия широко изучаются в качестве возможных прогностических критериев эпилептогенеза. В первой части обзора были изложены современные сведения о системном и локальном ответе ЦК/ХК при ВЭ [1]. Здесь будут представлены клинические наблюдения с определением ЦК/ХК и нейроспецифических белков (НСБ) у детей с разными формами СС, включая ЭПЛ.

Цитокины при судорожном синдроме

Иммунная система и ее воспалительные реакции играют важную роль в генезе СС. Уже в первой декаде XXI в. появились сообщения о том, что провоспалительные ЦК интерлейкин-1 β (IL-1 β), IL-6 и туморнекротизирующий фактор- α (TNF α), кроме своих классических функций регуляции иммунного ответа, обладают нейромодулирующими свойствами, включая влияние на синаптический перенос и возбудимость нейронов [55]. В опытах *in vivo* и *in vitro* показано, что IL-1 β , IL-6 и TNF α оказывают нейротоксический эффект и повышают судорожную готовность, тогда как ЦК с противовоспалительным действием IL-1Ra (IL-1 receptor antagonist) и IL-10 проявляют нейропротективный и антиконвульсантный эффекты [18, 43, 53]. По-видимому, ведущую роль в патогенезе СС играет IL-1 β , первый в каскаде ЦК врожденного иммунитета, индуцирующий продукцию TNF α , IL-6 и IL-1Ra. IL-1Ra, связываясь с рецептором IL-1 β I типа (IL-1RI), снижает биологическую активность IL-1 β . В экспериментальных моделях TLE показано, что астроциты из эпилептических очагов экспрессируют IL-1 β и его рецептор IL-1RI. На мышинной модели MTLE-HS установлено, что расцепление (*uncoupling*) астроцитов гиппокампа способен индуцировать IL-1 β , один или в комбинации с TNF α [12]. Выявлены особенности ответа IL-1 β в зависимости от типа нейропатологии при ЭПЛ у детей [54]. Важно, что другие потенциальные биомаркеры эпилептогенеза — HMGB1 (*high mobility group box 1*) и ROS (*reactive oxygen species*) — также косвенно связаны с продукцией провоспалительных ЦК. К примеру, ядерный белок HMGB1 ведет к высвобождению из активированных макрофагов IL-1 β , TNF α и IL-6, которые, в свою очередь, способны генерировать ROS, вызывающие гибель нейронов [34].

Роль ЦК в генезе СС подкрепляют сообщения о связи полиморфизма генов IL-1 β и IL-6 с предрасположенностью к ФС [15, 43, 46].

Важно отметить, что для гена IL-1 β определена возможная роль в предрасположенности одновременно к ФС и ЭПЛ [15, 43].

Источником ЦК при воспалительном процессе в ЦНС могут быть как клетки мозга, так и клетки системного иммунного ответа. Последнее связано с повышением проницаемости ГЭБ как пусковым механизмом нейровоспаления. В регуляции функций ГЭБ принимает участие глия, оказывая различное влияние за счет продуцируемых ЦК/ХК. К примеру, клетки микроглии (подобно макрофагам системного иммунитета) после активации приобретают два оппозитных фенотипа: клетки фенотипа M1 продуцируют провоспалительные ЦК/ХК (IFN γ , TNF α , IL-1 β , IL-6, CXCL10/IP-10 [IFN γ -induced peptide-10]), повреждающие ГЭБ, а фенотипа M2 — «восстанавливающие» ЦК с противовоспалительными свойствами (IL-10, TGF- β , IL-4, IL-13) [13].

Для оценки состояния ГЭБ в хроническую фазу рефрактерной ЭПЛ Kimizu T. и соавт. [33] определили индекс альбумина ликвор/кровь (Qalb) у 60 пациентов с ПЭЭПЛ в возрасте от 2 до 29 лет (с преобладанием детей младше 10 лет) в сравнении с группой контроля — пациентами с ЭПЛ иной этиологии ($n = 97$). Значения Qalb у пациентов с ПЭЭПЛ и распространенным поражением мозга в МРТ-изображении оказались значительно выше, чем в группе контроля ($p = 0,001$). У детей в возрасте от 2 до 10 лет, составляющих основную часть пациентов с ПЭЭПЛ, удалось выявить наличие слабой положительной корреляции между значением Qalb и частотой судорожных припадков в месяц. Авторы заключают, что пациенты с ПЭЭПЛ имеют более тяжелую хроническую дисфункцию ГЭБ по сравнению с пациентами с ЭПЛ иной этиологии, предполагая ее вклад в клинические проявления ПЭЭПЛ.

Цитокины при фебрильных судорогах у детей

Определение ЦК в крови у детей с ФС, проведенное разными авторами в первой декаде XXI в., дало противоречивые результаты. Kwon A. и соавт. [39] предприняли метаанализ данных 6 исследований, охватывающих вместе 243 детей с ФС и 234 здоровых детей группы контроля. В объединенных группах детей с ФС метаанализ показал значительное накопление в крови пациентов IL-6 ($p < 0,01$), но не IL-1 β или TNF α , а в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) — IL-1 β ($p < 0,01$). Авторы подчеркивают важность временного интервала между приступом ФС и взятием пробы, который варьирует в разных исследованиях, отчасти определяя разноречивость полученных данных. Южнокорейские исследователи [17] сравнили содержание IL-1 β , TNF α , IL-6, IFN γ ,

IL-10 и HMGB1 в сыворотке крови, взятой через 30 минут после приступа у детей с ФС ($n = 41$) и детей группы контроля (лихорадка без ФС, $n = 41$). В группе пациентов с ФС большинство имели первую в жизни атаку ФС (28 из 41, 68%), остальные 13 (32%) — повторные ФС. Наблюдалась явная тенденция к росту уровней IL-1 β , TNF α и IL-10 у пациентов с повторными ФС по сравнению с пациентами с первичными, тогда как содержание в крови IL-6 и HMGB1 нарастало уже при первой атаке ФС. В большинстве случаев (27 из 41, 66%) ФС были простыми, у 14 пациентов (34%) — сложными. У детей с простыми ФС уровень IL-1 β в крови оказался в среднем в 4 раза, IL-6 — вдвое, а IL-10 — втрое выше, чем у детей в группе контроля лихорадки ($p < 0,05$). Не обнаружено существенных различий показателей у детей с простыми и сложными ФС, за исключением тенденции к росту уровня TNF α и, напротив, снижению уровня IL-10 у пациентов второй подгруппы. Позднее те же авторы [16] подтвердили, что и через 2 часа после приступа простых ФС ($n = 38$) сывороточные уровни IL-1 β , IL-6 и HMGB1 в 3–5 раз превышают показатели у детей группы контроля (лихорадка без ФС, $n = 20$).

Представляет интерес сопоставление ответа ЦК у детей с крайними значениями длительности приступов ФС: менее 15 минут (простые ФС) и более 30 минут (ФЭС). Ну М. и соавт. [27] сравнили содержание 13 ЦК в плазме 9 детей с простыми ФС и 21 — с тяжелым острым энцефалитом (ОЭ), из которых 16 (76%) имели судороги. Забор крови производили при поступлении пациентов с ФС или на пике симптомов у пациентов с ОЭ. Концентрации IL-6, IFN γ и IL-10 оказались значительно выше у пациентов с ФС, чем с тяжелым ОЭ, при отсутствии различий по уровню TNF α , IL-13, IL-4, IL-22, IL-9, IL-2 и IL-12p70. При ФС наблюдали также некоторый подъем в крови уровней IL-1 β , IL-17A и IL-5, тогда как у большинства пациентов с тяжелым ОЭ они не превышали порог чувствительности метода. Авторы предположили, что при тяжелом ОЭ происходит дисрегуляция цитокиновой сети, тогда как подъем в крови ряда ЦК, особенно IL-6, у детей с простыми ФС носит компенсаторный характер.

Южнокорейские исследователи [32] определили содержание 7 ЦК (IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1Ra) в плазме крови 50 детей (от 6 мес. до 5 лет) с простыми ФС и пациентов групп сравнения — детей с острой инфекцией и лихорадкой без ФС (контроль, $n = 39$) и детей с лихорадкой без ФС, но с ФС в анамнезе ($n = 13$). Взятие крови осуществляли через 1 час после приступа. В основной группе с ФС заметно повышенными были уровни IFN γ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 и IL-1Ra. Средний уровень IL-8 был

втрое выше у детей с ФС, чем с лихорадкой без ФС. Концентрации IL-10 и IL-1Ra в основной группе также значительно превышали показатели в группах сравнения, тогда как уровень IL-1 β был низким, без существенных различий между группами. Авторы делают акцент на компенсаторном подъеме продукции ЦК с противовоспалительными свойствами IL-10 и IL-1Ra, рассматривая IL-1Ra как более надежный биомаркер ФС, чем мишень его негативной регуляции — IL-1 β . В дополнение та же группа исследователей показала, что концентрации TNF α и IL-4 через 1 час после приступа также значительно выше у детей с простыми ФС, чем с лихорадкой без ФС ($p < 0,05$) [23].

Мы обнаружили только два сообщения, касающиеся ответа ЦК у детей с ФЭС. Еще в конце первой декады XXI в. Ichiyama Т. и соавт. [28] оценили системный и локальный ответ 7 ЦК (IFN γ , TNF α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, sTNFR1 [soluble TNF receptor 1]) у 23 детей (от 8 мес. до 8 лет) с ФЭС и 13 детей (от 7 мес. до 2 лет) с острой энцефалопатией (ОЭП), следующей после ФЭС. Забор крови и ЦСЖ осуществляли при поступлении в стационар. Уровни IL-6, IL-10 и sTNFR1 в сыворотке крови и IL-6 в ЦСЖ оказались значительно выше ($p < 0,0001$) у пациентов обеих групп по сравнению с показателями в группах контроля (здоровые дети и дети без инфекции в ЦНС, для сыворотки и ЦСЖ соответственно). Сывороточные концентрации IL-6, IL-10 и sTNFR1 у детей с ФЭС и ОЭП не различались, однако уровень IL-6 в ЦСЖ был значительно выше при ОЭП, чем при ФЭС без ОЭП, причем содержание IL-6 в ЦСЖ только у детей с ОЭП значительно превышало его уровень в сыворотке. По-видимому, это отражает активное участие резидентных клеток мозга в продукции IL-6 именно при ОЭП, но не ФЭС. Авторы особо отмечают отсутствие у пациентов обеих групп подъема в крови IFN γ и TNF α , что может означать дефицит протективного ответа Th1-типа против вируса-возбудителя как у детей с ФЭС, так и с ФЭС, осложненным ОЭП.

Изучая патогенез установленной ранее взаимосвязи между ФЭС и развитием височной ЭПЛ (MTLE), особенно в случаях острого поражения гиппокампа, исследователи из США [21] определили в мультиплекс-тесте концентрации 30 ЦК/ХК в плазме крови 33 детей с ФЭС (в возрасте до 6 лет) в сравнении с группой контроля — 17 детей с лихорадкой без ФС. В течение 72 часов после ФЭС обнаружен значительный ($p < 0,001$) рост содержания в плазме IL-8 и EGF (epidermal growth factor), тогда как содержание sIL-2R (soluble interleukin-2 receptor), VEGF (vascular endothelial growth factor) и G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) было гораз-

до ниже, чем у детей группы контроля. С меньшей степенью достоверности ($p < 0,05$) уровни $IFN\alpha$, ХК $CCL11/Eotaxin$, макрофагальных воспалительных протеинов $CCL3/MIP-1\alpha$ и $CCL4/MIP-1\beta$ были выше, а ХК, индуцированных $IFN\gamma$ ($CXCL10/IP-10$ и $CXCL9/MIG$), и $IL-1Ra$ — ниже у детей с ФЭС, чем в группе контроля. Авторы подчеркнули высокую информативность коэффициента соотношений уровней $IL-1Ra$ и провоспалительных ЦК у детей с ФС. Дети с ФЭС имели достоверно сниженные соотношения $IL-1Ra/IL-1\beta$, $IL-1Ra/IL-8$ и $IL-1Ra/IL-6$. Кроме того, разделение детей с ФЭС на имеющих признаки поражения гиппокампа (гиперинтенсивность сигнала через 72 часа после приступа в режиме T2 МРТ) и не имеющих таковых показало, что в первой подгруппе ($n = 5$) значительно выше уровни $IL-6$ и $IL-8$ в плазме при более низких коэффициентах $IL-1Ra/IL-6$ и $IL-1Ra/IL-8$, чем во второй ($n = 27$). Из этих 4 параметров только снижение $IL-1Ra/IL-6$ надежно предсказывало изменения в гиппокампе после приступа ФЭС.

Сравнивая системный ответ ЦК у детей с простыми ФС или ФЭС в двух работах сходного дизайна, отметим, что дети с простыми ФС при поступлении в стационар имели более адекватный иммунный ответ против вируса-возбудителя с подъемом в крови уровней $IFN\gamma$, $IL-6$ и $IL-10$, отличающий их от пациентов с ОЭ [27], тогда как содержание в крови $IL-6$ и $IL-10$ у детей с ФЭС и ОЭП было одинаковым, а подъем в крови $IFN\gamma$ и $TNF\alpha$ отсутствовал у пациентов обеих групп, что, вероятно, отражает дефицит протективного иммунного ответа Th1-типа не только при ОЭП, но и ФЭС [28]. Интенсивное накопление в крови ряда ЦК происходило через 30 минут — 2 часа после приступа простых ФС (при сравнении с показателями у детей с лихорадкой без ФС) [17, 23, 27, 32]. С другой стороны, в течение 72 часов после ФЭС в крови пациентов наблюдали только рост уровня $IL-8$ при снижении $IL-Ra$ и коэффициента соотношений уровней $IL-Ra$ и провоспалительных ЦК ($IL-1\beta$, $IL-6$ и $IL-8$) в ассоциации с изменениями гиппокампа в МРТ [21]. Проведенное нами сопоставление подтверждает правомерность предположений авторов о том, что простые ФС вызывают адаптивный ответ клеток ЦНС, быстро стимулируя синтез про- и противовоспалительных ЦК врожденного иммунитета [27, 32], тогда как ФЭС ассоциирован с изначальным нарушением противовирусного иммунного ответа [28] и смещением баланса ЦК в сторону продукции медиаторов воспаления, что может способствовать поражению чувствительных структур в ЦНС [21].

Отдельно следует упомянуть исследование Bartolini L. и соавт. [11], которые сравнили содер-

жание $IL-1\beta$, $TNF\alpha$, $IL-8$, $IL-6$, $IL-10$, $IL-12p70$ в слюне детей с приступом судорог (вместе ФС и АФС), взятой в течение 24 часов после приступа (основная группа, $n = 32$), или с лихорадкой без судорог (контроль лихорадки, $n = 30$). У большинства пациентов основной группы (78%) судороги были простыми, продолжительностью менее 5 минут. Установлено, что содержание $IL-8$ и $IL-1\beta$ в слюне пациентов основной группы значительно выше, чем в слюне пациентов контрольной ($p < 0,05$). Концентрации всех остальных ЦК оказались одинаково низкими в обеих группах детей. Установлена прямая зависимость уровней $IL-8$ и $IL-1\beta$ от возраста детей, а также положительная корреляция между вирусной нагрузкой ННВ-6В и уровнем $IL-1\beta$ ($p = 0,007$). В целом эти данные подтверждают участие инфекции ННВ-6В в локальном ответе ЦК ($IL-8$ и $IL-1\beta$) при судорогах (чаще ФС) у детей. Однако остается открытым вопрос о соотношении уровней ЦК в слюне и крови пациентов.

Особый интерес представляют особенности ответа ЦК при редком, но тяжелом эпилептическом синдроме FIRES, при котором рефрактерный ЭС переходит в стадию ЛУЭПЛ без латентного периода, характерного для ПЭЭПЛ [14, 37, 52]. Японские авторы изучили содержание 30 ЦК/ХК в сыворотке и ЦСЖ 14 детей с FIRES в период от 0 до 39 дней от начала неврологических симптомов [47]. В группу сравнения вошли 14 детей с другими воспалительными неврологическими заболеваниями (OIND), а в группу контроля — 18 детей без воспалительных неврологических заболеваний (NIND). Обнаружен особенно значительный рост уровней $IL-6$, $IL-8$ и $CXCL10/IP-10$ при FIRES по сравнению с NIND, отмеченный в обеих средах, но более выраженный в ЦСЖ, чем в сыворотке. Однако при сравнении с показателями группы OIND только уровень ХК $CXCL10$ в сыворотке был значимо выше у детей с FIRES, тогда как в ЦСЖ концентрации $IL-6$, $IL-8$ и $CXCL10$ у детей в группах FIRES и OIND не различались. Недавно Kothur K. и соавт. [36] определили содержание 32 ЦК/ХК в ЦСЖ детей с FIRES ($n = 6$) и ФЭС ($n = 8$) и сравнили его с данными пациентов с энцефалитом ($n = 43$) и контрольной группы (NIND, $n = 20$) в первые-вторые сутки от начала судорог. Был обнаружен значительный рост в ЦСЖ уровней ЦК/ХК, ассоциированных с Th1 ($TNF\alpha$, $CXCL9/MIG$ (monokine induced by $IFN\gamma$), $CXCL10/IP-10$, $CXCL11/I-TAC$ [$IFN\gamma$ -induced T-cell α -chemoattractant]), а также $IL-6$, $CCL2/MCP-1$ (monocyte chemotactic protein-1) и $CCL19/MIP-3\beta$ (macrophage inflammation protein-3 β) у детей с FIRES и, в меньшей степени, с ФЭС, по сравнению с NIND, тогда как у пациентов с энцефалитом отмечали подъем в ЦСЖ гораздо большего набора ЦК/ХК.

Цитокины при эпилепсии

Неспровоцированные приступы афебрильных судорог (АФС) являются основным клиническим проявлением хронической ЭПЛ у детей и взрослых. В приведенных выше работах [23, 32] авторы сравнили сывороточные уровни ЦК в двух группах детей с простыми судорогами — ФС и АФС. Через 1 час после приступа уровни в крови $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, IL-2, IL-6, IL-4, IL-10 и IL-1Ra у пациентов с АФС были значительно ниже, чем при ФС. Ранее другие авторы [17] обнаружили, что через 30 минут после атаки АФС длительностью более 30 минут (эпилептический статус, ЭС) у детей с ЛУЭПЛ ($n = 12$) содержание в крови IL-1 β было в 12 раз выше, $TNF\alpha$ — в 4 раза выше, а IL-10, напротив, в 4,5 раза ниже, чем у детей контрольной группы (дети без лихорадки и судорог, $n = 7$). Это отличало ЭС от простых АФС ($n = 6$), после которых уровни IL-1 β , IL-6 и $TNF\alpha$ не превышали значения в группе контроля. Позднее эти же авторы [16] подтвердили, что и через 2 часа после приступа простых АФС у детей с ЭПЛ ($n = 10$) показатели IL-1 β , IL-6 и HMGB1 были лишь незначительно выше показателей в группе контроля. Еще в одном упомянутом исследовании [36] был определен уровень 32 ЦК/ХК в ЦСЖ детей с ЭС ($n = 8$) и хронической ЭПЛ ($n = 21$) наряду с другими группами пациентов (см. выше). Содержание в ликворе ХК CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC и CCL19/MIP-3 β при ЭС оказалось значительно ниже, чем при ФЭС, хотя продолжительность приступов и сроки забора ЦСЖ не различались. По сравнению с детьми группы контроля (NIND), у пациентов с хронической ЭПЛ, несмотря на ежедневные приступы судорог, не обнаружено значительных изменений интрацеребрального уровня ЦК/ХК.

Особо выделяют неонатальные судороги (НС), которые обычно развиваются в периоде новорожденности (чаще в первую неделю жизни) как следствие перинатального гипоксически-ишемического (ГИ) повреждения мозга и в 20–56% случаев (по данным разных авторов) связаны с развитием ЭПЛ в течение двух лет [5]. Наблюдение в течение 7 лет за 85 детьми с НС выявило развитие ЭПЛ у 15 (18%), причем у 9 из 15 (60%) «постнеонатальная» ЭПЛ диагностирована уже на первом месяце жизни [45].

Изучая роль ЦК в патогенезе НС, Youn Y. и соавт. [62] определили концентрации 10 ЦК в сыворотке крови 13 новорожденных с НС при ГИ-энцефалопатии (ЭП) и, в качестве контроля, у 15 здоровых новорожденных. Через 24 часа после поступления у пациентов с НС оказался повышенным уровень IL-8 (в 7 раз, по средним данным), который втрое снижался через 48–72 часа, но все еще вдвое превышал уровень

контроля ($p < 0,05$). Через 48–72 часа у пациентов с НС наблюдали также 3-кратный рост в крови уровня IL-10 и, напротив, снижение уровня IL-1Ra вдвое по сравнению с контрольными показателями ($p < 0,05$). Авторы рекомендуют использовать определение IL-8 в крови в качестве раннего биомаркера НС у новорожденных. Позднее Numis A. и соавт. [42] сравнили уровни 7 ЦК в крови 26 новорожденных с ГИ-ЭП, имеющих НС ($n = 15$) или без НС ($n = 11$). У новорожденных с НС были значительно ($p < 0,05$) выше концентрации IL-1, IL-6, IL-8, IL-9, IL-13 и $TNF\alpha$, но ниже уровень IL-12, чем у детей без НС. Наблюдение за 17 из 26 детей этой группы в течение 2 лет показало, что у 4 из 17 (23,5%) развилась ЭПЛ. Авторы сообщают, что у этих 4 детей после рождения было повышено содержание в крови ЦК сигнального пути IL-1 β (IL-1, IL-6, $TNF\alpha$), а также IL-9, но не IL-12 и IL-13, в отличие от детей этой же группы без развития ЭПЛ в срок наблюдения.

В обсуждении возможных патогенетических механизмов развития ЭПЛ у детей авторы обзора [56] высказывают предположение об участии провоспалительных ЦК не только в эпилептогенезе, но и в формировании устойчивости к обычным противосудорожным препаратам. Изучая роль хронического воспаления в патогенезе ЛУЭПЛ у детей, Ishikawa N. и соавт. [29] сравнили содержание ЦК IL-1 β , IL-6, $TNF\alpha$ и CRP (C-reactive protein) в сыворотке крови 29 детей с ЛУЭПЛ и 15 детей группы контроля (дети без судорог и лихорадки). По частоте генерализованных моторных судорог пациенты с ЭПЛ были разделены на две подгруппы: 1 — с ежедневными приступами ($n = 12$) и 2 — со спорадическими приступами реже чем 1 раз в месяц ($n = 17$). В 1-й подгруппе оказались достоверно повышенными уровни IL-6 (но не IL-1 β и $TNF\alpha$) и CRP в сравнении с показателями во 2-й подгруппе и группе контроля. Авторы предположили, что ежедневные судороги вызывают рост в крови уровня IL-6, который стимулирует продукцию известного маркера воспаления — CRP.

В поисках биомаркеров прогноза течения ЭПЛ у детей китайские авторы [49] определили содержание IL-1 β и EPO (erythropoietin) в ЦСЖ 85 детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет с ранее не диагностированной и не леченной идиопатической ЭПЛ. Концентрации IL-1 β и EPO при поступлении оказались значительно выше ($p < 0,01$) показателей в группе контроля, что придает этим параметрам диагностическую значимость. С той же целью Zhu M. и соавт. [63] определили концентрации IL-1 β и HMGB1 в сыворотке крови у 180 детей с «новой» (new-onset) ЭПЛ и 40 здоровых детей. В пределах 24 часов после эпизода судорог уровни IL-1 β и HMGB1

у детей с ЭПЛ были значительно выше, чем в группе контроля. Наблюдение в течение 18 месяцев после первого приступа судорог и анализ данных показали прогностическую значимость обоих исследуемых биомаркеров в отношении частоты припадков (и других критериев тяжести) у детей с дебютом ЭПЛ.

Следует отметить характерный подъем IL-1 β в ЦСЖ [49] и крови [63] после приступа судорог в начальной стадии ЭПЛ у детей, тогда как в хроническую фазу ЭПЛ он чаще отсутствует [29, 36]. Однако ведущую роль IL-1 β не только в дебюте, но и поддержании патологического процесса при ЭПЛ подтверждают сообщения об успешной анти-IL-1 β терапии тяжелых ЭПЛ или ЭС у детей [20, 31]. Описан случай генерализованной ЛУЭПЛ, проявляющейся ежедневными припадками (от 4 до 15 в день), у 14-летней девочки, без признаков аутоиммунного или генетического заболевания [20]. В курсе терапии авторы применили блокаду IL-1 β с помощью двух препаратов — Анакинры (рекомбинантного IL-1Ra) и затем Канакинумаба (моноклональных антител к IL-1 β). Результатом было почти полное исчезновение припадков и значительное улучшение качества жизни пациентки. Известен также случай положительного эффекта длительного (более 1 года) лечения Анакинрой тяжелого ЭС, развившегося после FARES у 32-месячной девочки [31]. До лечения Анакинрой в ЦСЖ (но не в сыворотке) концентрации IL-8 и IL-6 были экстремально высокими, снижаясь до нормы на 9-м месяце терапии. В конце курса Анакинры у ребенка сохранялись лишь редкие фокальные судороги. Эффект терапии Анакинрой объясняется блокадой IL-1RI с прерыванием нисходящих от IL-1 β сигнальных путей, отвечающих за продукцию в ЦНС провоспалительных ЦК TNF α , IL-8 и IL-6 [20, 31].

В двух сообщениях приведены результаты оценки сывороточных уровней ЦК у подростков и взрослых с ЭПЛ. Турецкие исследователи [51] определили концентрации IL-1 β , IL-1Ra и IL-6 в сыворотке крови 23 пациентов в возрасте от 15 до 45 лет с ЭПЛ трех типов: височной ЭПЛ (TLE, n = 6), ЭПЛ других долей мозга (XLE, n = 8) и идиопатической генерализованной ЭПЛ (IGE, n = 9). Забор крови осуществляли до приступа (базальный уровень) и после приступа — сразу и через 3, 6, 12 и 24 часа. Во всех трех группах базальный уровень IL-6 не отличался от нормы, тогда как у пациентов с XLE или IGE (но не TLE) базальный уровень IL-1 β был выше, а IL-1Ra — ниже нормы (p < 0,05). Обнаружен значительный рост содержания в крови IL-6 и IL-1Ra через 12 часов после приступа, уровень IL-1 β при этом оставался без изменений. При этом соотношение IL-1 β /IL-1Ra снижалось уже через 3 часа

после приступа ЭПЛ (p = 0,03). Накопление в циркуляции IL-6 и IL-1Ra не зависело от типа ЭПЛ, но было особенно выраженным у пациентов с более высоким базальным уровнем IL-1 β и низким IL-1Ra. Позднее финские авторы [9] сравнили сывороточные концентрации IL-6 у 45 пациентов в возрасте от 16 до 58 лет с хронической рефрактерной ЭПЛ (TLE, n = 23 и XLE, n = 22) до и после (3–24 часа) приступа. Подъем концентраций IL-6 относительно базального уровня был значительно выше при TLE, чем XLE, причем у пациентов с TLE он был особенно высок при низком исходном уровне IL-6 и относительно редкой частоте приступов в течение последнего года.

Публикации последнего десятилетия акцентируют внимание на участии в эпилептогенезе провоспалительного ЦК IL-17 (IL-17A), продуцируемого не только Т-клетками адаптивного иммунитета (Th17), но и $\gamma\delta$ Т-клетками. Есть сообщение о подъеме уровня IL-17A в крови при хронической ЭПЛ у взрослых, в корреляции с частотой и тяжестью приступов [40].

В ряде исследований изучено состояние системы IL-17/IL-17R в патологически измененных зонах коры мозга у детей с хронической ЛУЭПЛ различного генеза, подвергнутых хирургической резекции этих участков. Изучены хирургические образцы коры мозга детей с ЛУЭПЛ, вызванной нарушением кортикального развития [25] или генетическим заболеванием [26]. Среди нарушений кортикального развития у детей с ЛУЭПЛ преобладают фокальные кортикальные дисплазии (ФКД, FCD) разных типов, при которых ЭПЛ манифестирует в возрасте от нескольких недель до 7 лет [6]. Не J. и соавт. [25] исследовали 39 образцов коры головного мозга детей с ЛУЭПЛ в возрасте от 1,2 до 11,5 лет с тремя типами FCD: FCDIa (n = 15), FCDIIa (n = 12 и FCDIIb (n = 12). Контрольные образцы были получены при аутопсии 10 пациентов в возрасте от 2 до 11 лет без заболеваний ЦНС. Содержание IL-17 и IL-17R в образцах коры головного мозга пациентов с FCD всех трех типов было значительно выше, чем в контрольных образцах. Более того, уровни IL-17 и IL-17R у детей с FCD позитивно коррелировали с частотой судорог до операции (p < 0,01). Обнаружена высокая экспрессия IL-17 и IL-17R в нейрональных микроколках, дисморфических нейронах, баллонных клетках, астроцитах и клетках сосудистого эндотелия.

Генетическая аутосомно-доминантная болезнь — туберозно-склерозный комплекс (TSC), возникает в результате мутации одного из двух генов: TSC1 (ген гамартина) или TSC2 (ген туберина), характеризуясь образованием гамартом в разных органах, включая мозг. Кортикальные

узлы (tubers) TSC представляют собой области FCD с нарушением нормальной 6-слойной структуры коры, астроглиозом, наличием измененных клеток — диспластических нейронов (DN) и гигантских клеток (GC) [26]. He J. и соавт. [26] изучили экспрессию IL-17 и IL-17R в хирургических образцах TSC от 16 пациентов с ЛУЭПЛ в возрасте от 2 до 11 лет и сравнили полученные показатели с соответствующими показателями контрольных образцов коры мозга. Обнаружена повышенная экспрессия IL-17 и IL-17R в кортикальных узлах TSC, при этом IL-17R экспрессировали DN и GC, а также клетки глии и эндотелия сосудов. В образцах TSC присутствовали CD4⁺ (но не CD8⁺) Т-клетки-продуценты IL-17 (Th17). Результаты этих двух исследований [25, 26] подтверждают гипотезу об участии системы IL-17/IL-17R в развитии ЛУЭПЛ у детей с FCD или TSC.

Исследователи из США [61] изучили методом цветной цитометрии клеточный состав лейкоцитарного инфильтрата в хирургических образцах мозга от 29 детей с ЛУЭПЛ (FCD, n = 10) и энцефаломалацией (ЭМ, n = 19). У пациентов обеих групп обнаружена значительная инфильтрация мозга антиген-представляющими клетками (АПК) и Т-лимфоцитами. При этом количество АПК в эпилептогенной зоне мозга у пациентов с тяжелым течением ЭПЛ было в 40 раз выше, чем у больных с менее тяжелым течением, в прямой корреляции с общим числом CD3⁺ Т-клеток. Кроме обычных αβТ-клеток, образцы содержали γδТ-клетки, число которых позитивно коррелировало с тяжестью ЭПЛ у пациентов с ЭМ. В обеих группах клетки-продуценты IL-6 и TNFα присутствовали среди АПК и астроцитов (но не микроглии), αβCD4⁺ Т-клетки и γδТ-клетки продуцировали IFNγ, TNFα, IL-17 и GM-CSF. Обнаружение не только CD4⁺Th (Th17), но и γδТ-клеток, продуцирующих IL-17, с учетом индукции этим ЦК гипервозбудимости нейронов в культуре, открывает еще один возможный механизм эпилептогенеза за счет взаимодействия с нормальными нейронами γδТ-клеток, которые, в отличие от обычных αβТ-клеток, распознают стрессиндуцированные аутопротеины на поверхности клеток-мишеней без участия МНС (главного комплекса гистосовместимости), отсутствующего на нормальных нейронах.

Недавно Kumar P. и соавт. [38] предприняли с помощью новой технологии CyTOF (Cytometry by Time of Flight) комплексное исследование субпопуляционного состава лимфоцитов крови у детей трех групп: 10 пациентов с рефрактерной ЭПЛ, 10 — с острым АИЭ и 12 здоровых детей (группа контроля). Были обнаружены отклонения в распределе-

нии субпопуляций лимфоцитов у детей с ЭПЛ или АИЭ при сравнении с группой контроля. В частности, у пациентов обеих групп отмечена экспансия провоспалительной субпопуляции CD4⁺IL-17⁺ Т-клеток, которые отличались от Th17 обычного фенотипа и не экспрессировали гранзима В, эффекторной молекулы цитотоксичности. Кроме того, у детей с ЭПЛ (но не АИЭ) обнаружена уникальная субпопуляция нормальных киллеров (NK), экспрессирующих гранзим В и продуцирующих TNFα, IFNγ и IL-21 (один из ЦК Th17). Полученные данные демонстрируют перестройку иммунной системы, ведущую к усилению провоспалительных функций в сети субпопуляций иммунных клеток и вносящую свой вклад в патогенез судорог и ЭПЛ у детей.

Анализируя результаты 66 исследований ЦК при ЭПЛ, опубликованных до 2015 г., de Vries E. и соавт. [19] констатировали, что подъем ЦК/ХК неодинаково выражен в разных биосредах. Так, повышение уровня IL-6 и IL-17 отмечали в сыворотке и ЦСЖ, IL-1β и IL-10 — в ЦСЖ, тогда как ХК CCL2-5 и CX3CL1 (фракталкин) обнаруживали преимущественно в тканях мозга пациентов с ЭПЛ. Авторы предположили, что ЦК можно рассматривать как общие маркеры воспаления на местном и системном уровнях, тогда как ХК участвуют в образовании эпилептогенных очагов в ЦНС.

Мы не нашли сообщений об исследовании продукции ЦК при симптоматической ЭПЛ, связанной с перенесенным ранее ВЭ (ПЭЭПЛ).

Нейроспецифические белки при судорожном синдроме

Резидентные клетки мозга продуцируют специфические белки, которые в условиях интактного ГЭБ не выходят за пределы ЦНС, но с увеличением проницаемости ГЭБ диффундируют в кровь согласно градиенту концентраций. Поэтому появление НСБ в крови наблюдается при различных заболеваниях ЦНС, а отдельные НСБ могут служить специфическими маркерами повреждения тех или иных клеток мозга. В последние десятилетия активно изучается клиническая информативность сывороточных уровней НСБ, особенно NSE (neuron-specific enolase) и кальций-связывающего белка S-100B, маркеров повреждения нейронов и клеток глии соответственно, при воспалительных и дегенеративных заболеваниях мозга, включая ЭПЛ [57]. NSE — это гликолитический фермент, присутствующий в нейрональных и нейроэндокринных тканях и способный в малых дозах усиливать нейропротекцию, а в больших — нейровоспаление. NSE представлена в двух димерных изоформах — γγ или αγ, причем γγ

форма NSE обильно представлена в нейронах, тогда как $\alpha\gamma$ форма — в астроцитах, микроглии и олигодендроцитах. Установлена связь повышенного сывороточного уровня NSE с неблагоприятным исходом ряда неврологических заболеваний [24]. Белок S-100B, главным источником которого в ЦНС являются астроциты, относят, наряду с ядерным протеином HMGB1, к «сигналам опасности», которые выделяют клетки глии во время судорог, вызывая «стерильное воспаление» мозга через активацию TLR (Toll-like receptors) на клетках-мишенях, вследствие чего происходят функциональные изменения в ЦНС [58]. Сывороточный уровень S-100B считают наиболее перспективным биомаркером нарушения ГЭБ при СС у детей, так как его содержание в сыворотке прямо коррелирует с величиной Qalb, характеризующей проницаемость ГЭБ [56].

Концентрации НСБ в крови и ЦСЖ у детей с ФС, по-видимому, не возрастают, о чем свидетельствуют результаты исследований, проведенных в разных странах [41, 50]. Mikkonen K. и соавт. [41] определили содержание S-100B в сыворотке крови и ЦСЖ 103 детей младше 4 лет с их первыми ФС, при этом 39 из них имели сложные ФС (> 15 минут), а у 66 наблюдали повторный приступ ФС (один или более). Для контроля уровня S-100B в крови обследованы 33 ребенка с острыми инфекциями без ФС. Авторы не обнаружили значимых различий уровня S-100B (в сыворотке и ЦСЖ) у детей с ФС и пациентов группы контроля, у пациентов с простыми или сложными ФС, а также у пациентов с повторными ФС или без них. Выявлено снижение уровня S-100B (в сыворотке, но не ЦСЖ) с возрастом пациентов, вне зависимости от тяжести ФС или их повтора. Shiihara T. и соавт. [50], оценивая диагностическую информативность NSE, S-100B и тау-протеина (tau) (маркера повреждения аксонов), обследовали детей с ФС (n = 51) и, в качестве контроля, детей без патологии ЦНС (n = 85). Не обнаружено различий уровня NSE, S-100B и tau в сыворотке, а также S-100B и tau в ЦСЖ у детей с ФС и детей группы контроля.

Вероятно, только приступы судорог длительностью более 30 минут (ЭС) приводят к подъему содержания S-100B в кровотоке, о чем недавно сообщили Gunawan P. и соавт. [22]. Были обследованы 24 ребенка с ЭС и, для сравнения, 22 ребенка с простыми ФС. Уровень S-100B в сыворотке определяли через 24 часа после приступа. Содержание S-100B у пациентов с ЭС оказалось значительно выше, чем у детей с ФС ($p < 0,05$). Кроме того, в основной группе выявлена сильная позитивная корреляция ($p < 0,001$) между уровнем S-100B и степенью энцефалопатии, установленной по результатам МРТ мозга.

Содержание НСБ в крови или ЦСЖ детей с ЭПЛ было изучено в единичных работах. Польские авторы [30] сравнили сывороточные концентрации S-100B и NSE у 56 пациентов (в возрасте от 1 месяца до 18 лет) с пароксизмальными нарушениями сна (парасомнией) (n = 16) или парасомнией на фоне ЭПЛ (n = 29). В группе с ЭПЛ 11 детей имели клинические приступы судорог во время полисомнографической регистрации сна. Забор крови проводили до сна, через 2,5 часа сна или 0,5 часа после эпизода судорог. Обнаружена тенденция к повышенному уровню в крови S-100B у детей с ЭПЛ до или во время сна по сравнению с показателями при парасомнии без ЭПЛ. Однако выраженное накопление в крови S-100B ($p < 0,05$) наблюдали в обеих пробах только у детей с ЭПЛ, имевших клинические приступы судорог во время сна. Различий уровня NSE у детей с ЭПЛ (с приступами судорог или без) и только парасомнией не было. Рост сывороточного уровня S-100B (но не NSE) у детей с ЭПЛ авторы интерпретируют как усиление секреции S-100B во время судорожного приступа без явного поражения клеток мозга.

В приведенных выше сообщениях китайских авторов [49, 63] у детей с дебютом ЭПЛ одновременно определяли уровни IL-1 β и отдельных НСБ. Shi L. и соавт. [49] установили, что в ЦСЖ детей с идиопатической ЭПЛ значительно повышены уровни всех трех изучаемых биомаркеров (IL-1 β , EPO и NSE), позитивно коррелирующие между собой. Zhu M. и соавт. [63] обнаружили значительно повышенный сывороточный уровень S-100B и GFAP (glial fibrillary acidic protein), наряду с уровнями IL-1 β и HMGB1, через 24 часа после приступа. Однако концентрации IL-1 β и особенно HMGB1 более достоверно предсказывали частоту приступов ЭПЛ в дальнейшем, чем уровень НСБ.

Заключение

Во второй декаде текущего века появились новые сведения, касающиеся этиопатогенеза судорожного синдрома (СС) у детей, в частности роли вирусных инфекций в таких его формах, как ФС, ФЭС, FIRES и ПЭЭПЛ [2, 3, 6, 8, 10, 14, 48, 52]. Сообщают о наличии HHV-6-инфекции в ЦНС у части взрослых пациентов с височной ЭПЛ (MTLE-HS) [16, 59]. Получены доказательства связи между ФЭС и развитием ЭПЛ в дальнейшем [43].

Изучение ответа ЦК у детей с ФС показало разные результаты в зависимости от тяжести судорог (простые ФС или ФЭС) и срока взятия материала относительно припадка [14, 16, 17, 21, 23, 27, 28, 39]. Наряду с подъемом уровня IL-6 и IL-8 в крови, отмечены сниженные концен-

трации ряда ЦК у детей с ФЭС по сравнению с группой контроля, что может быть связано с изначальным нарушением противовирусного иммунного ответа у этой категории пациентов [21, 28]. По результатам исследований авторы рекомендуют использовать в качестве диагностических биомаркеров ФС и ФЭС концентрации в крови IL-6, IL-8 и IL-1RA [21, 32, 39], а в слюне — IL-8 и IL-1 β [11]. Для детей с редким эпилептическим синдромом FIRES характерно накопление в ЦСЖ IL-6, TNF α , IL-8 и ХК для Th1 (CXCL9, CXCL10, CXCL11) [36, 47].

При неонатальных судорогах отмечены диагностическая значимость подъема в крови уровня IL-8 [62] и прогностическая ценность подъема IL-1, IL-6, TNF α в отношении риска развития ЭПЛ [42]. Сообщают о слабом системном ответе ЦК после простых АФС [23, 32], накоплении в крови IL-1 β и TNF α одновременно с редукцией IL-10 после приступа ЭС [17], а также относительно низком содержании в ЦСЖ ХК для Th1 (CXCL9, CXCL10, CXCL11) при ЭС (в сравнении с ФЭС) и отсутствии подъема в ЦСЖ всех изученных ЦК/ХК при хронической ЭПЛ [36]. Установлена клиническая информативность сывороточного уровня IL-6 у детей с ЛУЭПЛ [29]. Описан прогностически значимый подъем уровня IL-1 β в крови и ЦСЖ детей с дебютом ЭПЛ [49, 63], тогда как в фазе хронической ЭПЛ в сыворотке крови после приступа нарастают уровни IL-6 и IL-1Ra [9, 51]. В образцах коры головного мозга у детей с ЛУЭПЛ установлена повышенная экспрессия IL-17 и IL-17R [25, 26] и обнаружены CD4⁺ Т-клетки (Th17) и $\gamma\delta$ Т-клетки, продуци-

рующие IL-17 [38, 61]. Особого внимания исследователей патогенеза ЭПЛ заслуживают ХК, контролируемые инфильтрацию мозга иммунными клетками из периферии [19].

Содержание НСБ (S-100B, NSE) в ЦСЖ и крови после приступов ФС длительностью менее 30 минут не нарастает, что, по-видимому, говорит об отсутствии повреждения клеток ЦНС в этих условиях [41, 50], подтверждая предположение о компенсаторном характере подъема ЦК у детей с простыми ФС [27, 32]. Однако более длительные приступы (ЭС) приводят к накоплению S-100B в кровотоке, что прямо коррелирует с признаками поражения мозга на МРТ [22].

Имеются лишь отдельные сообщения о динамике НСБ у детей с ЭПЛ. Показаны рост концентраций S-100B (но не NSE) в сыворотке крови детей с ЭПЛ и парасомнией [30], а также одновременное накопление NSE и IL-1 β в ЦСЖ [49] или S-100B и IL-1 β в крови [63] у детей с дебютом ЭПЛ.

В целом расширение представлений о роли системного и локального воспаления в патогенезе СС [10, 35, 53, 60] делает все более актуальным поиск доступных и специфических биомаркеров воспаления при разных формах СС. Необходимо продолжить изучение роли вирусных (особенно ГВ) инфекций в эпилептогенезе [3, 10, 18, 43, 59], с определением уровней ЦК и НСБ в биосредах детей и взрослых с ПЭЭПЛ. Итогом исследований может стать весомый вклад в разработку новых подходов к предупреждению и лечению ЭС и ЭПЛ у детей [20, 31].

Список литературы/References

1. Алексеева Л.А., Железникова Г.Ф., Горелик Е.Ю., Скрипченко Н.В., Жирков А.А. Цитокины и нейроспецифические белки при вирусных энцефалитах и судорожном синдроме у детей. I. Вирусные энцефалиты // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 4. С. 625–638. [Alexseeva L.A., Zheleznikova G.F., Gorelik E.Y., Skripchenko N.V., Zhirkov A.A. Cytokines and neuron-specific proteins in pediatric viral encephalitis and convulsive syndrome. I. Viral encephalitis. *Infectsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, vol. 10, no. 4, pp. 625–638. (In Russ.)] doi: 10.15789/22207619CAN1448
2. Вашура Л.В., Савенкова М.С., Савенков М.П., Калугина М.Ю., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Самсонович И.Р. Значение вируса герпеса 6-го типа в генезе судорожного синдрома у детей // Детские инфекции. 2014. Т. 13, № 4. С. 18–23. [Vashura L.V., Savenkova M.S., Savenkov M.P., Kalugina M.Y., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Samsonovich I.R. The value of the herpes virus type 6 in the genesis of seizures in children. *Destkie infektsii = Children Infections*, 2014, vol. 13, no. 4, pp. 18–23. (In Russ.)] doi: 10.22627/2072-8107-2014-13-4-18-23
3. Горелик Е.Ю., Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Иванова М.В., Клишкин А.В. Острые нейроинфекции и симптоматическая эпилепсия у детей: причинно-следственные связи (обзор литературы) // Журнал инфектологии. 2017. Т. 9, № 3. С. 5–13. [Gorelik E.Y., Voitenkov V.B., Skripchenko N.V., Vilnits A.A., Ivanova M.V., Klimkin A.V. Acute neuroinfections and symptomatic epilepsy in children: causal relationship (review). *Zhurnal infekologii = Journal Infectology*, 2017, vol. 9, no. 3, pp. 5–13. (In Russ.)] doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-3-5-13
4. Горайнов С.А., Процкий С.В., Охотин В.Е., Павлова Г.В., Ревещин А.В., Потапов А.А. О роли астроглии в головном мозге в норме и патологии // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2013. Т. 7, № 1. С. 45–51. [Goryaynov S.A., Protsky S.V., Okhotin V.E., Pavlova G.V., Revishchin A.V., Potapov A.A. About astroglia in the brain and pathology. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*, 2013, vol. 7, no. 1, pp. 45–51. (In Russ.)]
5. Заваденко А.Н., Дегтярева М.Г., Заваденко Н.Н., Медведев М.И. Неонатальные судороги: особенности клинической диагностики // Детская больница. 2013. № 4. С. 41–48. [Zavadenko A.N., Degtyareva M.G., Zavadenko N.N., Medvedev M.I. Neonatal convulsions: clinical diagnostics. *Detskaya bolnica = Children Hospital*, 2013, no. 4, pp. 41–48. (In Russ.)]

6. Мухин К.Ю. Фокальные кортикальные дисплазии: клинико-электро-нейровизуализационные характеристики // Русский журнал детской неврологии. 2016. Т. 11, № 2. С. 8–24. [Mukhin K.Y. Focal cortical dysplasias: clinical and electro-neuroimaging characteristics. *Russkii zhurnal detskoi neurologii* = *Russian Journal of Child Neurology*, 2016, vol. 11, no. 2, pp. 8–24. (In Russ.)] doi: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-8-24
7. Симонова Е.В., Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Дроздова И.М., Семенова Л.П., Анджелъ А.Е. Лимбический энцефалит герпесвирусной этиологии // Детские инфекции. 2014. Т. 13, № 4. С. 6–13. [Simonova E.V., Kharlamova F.S., Uchaikin V.F., Drozdova I.M., Semenova L.P., Andzhel A.E. Limbic encephalitis of herpesvirus etiology. *Destkie infektsii* = *Children Infections*, 2014, vol. 13, no. 4, pp. 6–13. (In Russ.)] doi: 10.22627/2072-8107-2014-13-4-6-13
8. Скрипченко Н.В., Кривошеенко Е.М., Команцев В.Н., Горелик Е.Ю., Минченко С.И. Гетерогенность судорожного синдрома при инфекционных заболеваниях у детей. Нейроинфекции у детей. СПб: Тактик-Студио, 2015. С. 691–707. [Skripchenko N.V., Krivosheenko E.M., Komantsev V.N., Gorelik E.Yu., Minchenko S.I. Heterogeneity of convulsive syndrome in infectious diseases in children. In: *Neuroinfection in children*. St. Petersburg: *Taktik-Studio*, 2015, pp. 691–707. (In Russ.)]
9. Alapirtti T., Lehtimäki K., Nieminen R., Mäkinen R., Raitanen J., Moilanen E., Mäkinen J., Peltola J. The production of IL-6 in acute epileptic seizure: a video-EEG study. *J Neuroimmunol.*, 2018, vol. 316, pp. 50–55. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.12.008
10. Bartolini L., Libbey J., Ravizza T., Fujinami R., Jacobson S., Gaillard W. Viral triggers and inflammatory mechanisms in pediatric epilepsy. *Mol. Neurobiol.*, 2019, vol. 56, no. 3, pp. 1897–1907. doi: 10.1007/s12035-018-1215-5
11. Bartolini L., Piras E., Sullivan K., Gillen S., Bumbut A., Lin C., Leibovitch E., Graves J., Waubant E., Chamberlain J., Gaillard W., Jacobson S. Detection of HHV-6 and EBV and cytokine levels in saliva from children with seizures: results of a multi-center cross-sectional study. *Front. Neurol.*, 2018, vol. 9: 834. doi: 10.3389/fneur.2018.00834
12. Bedner P., Dupper A., Hüttmann K., Müller J., Herde M., Dublin P., Deshpande T., Schramm J., Häussler U., Haas C., Henneberger C., Theis M., Steinhäuser C. Astrocyte uncoupling as a cause of human temporal lobe epilepsy. *Brain*, 2015, vol. 138, no. 5, pp. 1208–1222. doi: 10.1093/brain/awv067
13. Bhalala U., Koehler R., Kannan S. Neuroinflammation and neuroimmune dysregulation after acute hypoxic-ischemic injury of developing brain. *Front. Pediatr.*, 2015, vol. 2, pp. 144. doi: 10.3389/fped.2014.00144
14. Carballo R., Reyes G., Avaria M., Buompadre M., Gonzalez M., Fortini S., Cersosimo R. Febrile infection-related epilepsy syndrome: a study of 12 patients. *Seizure*, 2013, vol. 22, no. 7, pp. 553–559. doi: 10.1016/j.seizure.2013.04.005
15. Chen Q., Li M., Zhang X., Zhang X., Zhong R., Lin W. Association between interleukin-6 gene polymorphisms and febrile seizure risk: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2019, vol. 98, no. 39: e17167. doi: 10.1097/MD.00000000000017167
16. Choi J., Choi S., Kim S., Kim H., Lim B., Hwang H., Chae J., Kim K., Oh S., Kim E., Shin J. Association analysis of interleukin-1 β , interleukin-6, and HMGB1 variants with postictal serum cytokine levels in children with febrile seizure and generalized epilepsy with febrile seizure plus. *J. Clin. Neurol.*, 2019, vol. 15, no. 4, pp. 555–563. doi: 10.3988/jcn.2019.15.4.555
17. Choi J., Min H., Shin J. Increased levels of HMGB1 and proinflammatory cytokines in children with febrile seizures. *J. Neuroinflammation*, 2011, vol. 8: 135. doi: 10.1186/1742-2094-8-135
18. Choy M., Dubé C., Ehrenguber M., Baram T. Inflammatory processes, febrile seizures, and subsequent epileptogenesis. *Epilepsy Curr.*, 2014, vol. 14, no 1, pp. 15–22. doi: 10.5698/1535-7511-14.s2.15
19. De Vries E., van den Munckhof B., Braun K., van Royen-Kerkhof A., de Jager W., Jansen F. Inflammatory mediators in human epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2016, vol. 63, pp. 177–190. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.02.007
20. DeSena A., Do T., Schultert G. Systemic autoinflammation with intractable epilepsy managed with interleukin-1 blockade. *J. Neuroinflammation*, 2018, vol. 15, no. 1: 38. doi: 10.1186/s12974-018-1063-2
21. Gallentine W., Shinnar S., Hesdorffer D., Epstein L., Nordli D., Lewis D., Frank L., Seinfeld S., Shinnar R., Cornett K., Liu B., Moshé S., Sun S. Plasma cytokines associated with febrile status epilepticus in children: a potential biomarker for acute hippocampal injury. *Epilepsia*, 2017, vol. 58, no. 6, pp. 1102–1111. doi: 10.1111/epi.13750
22. Gunawan P., Saharso D., Sari D. Correlation of serum S100B levels with brain magnetic resonance imaging abnormalities in children with status epilepticus. *Korean J. Pediatr.*, 2019, vol. 62, no. 7, pp. 281–285. doi: 10.3345/kjp.2018.07017
23. Ha J., Choi J., Kwon A., Kim K., Kim S., Bae S., Son J., Kim S., Kwak B., Lee R. Interleukin-4 and tumor necrosis factor-alpha levels in children with febrile seizures. *Seizure*, 2018, vol. 58, pp. 156–162. doi: 10.1016/j.seizure.2018.04.004
24. Haque A., Polcyn R., Matzelle D., Banik N. New insights into the role of neuron-specific enolase in neuro-inflammation, neurodegeneration, and neuroprotection. *Brain Sci.*, 2018, vol. 8, no. 2, pp. 33. doi: 10.3390/brainsci8020033
25. He J., Li S., Shu H., Yu S., Liu S., Yin Q., Yang H. The interleukin 17 system in cortical lesions in focal cortical dysplasias. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2013, vol. 72, no. 2, pp. 152–163. doi: 10.1097/NEN.0b013e318281262e
26. He J., Wu K., Li S., Shu H., Zhang C., Liu S., Yang M., Yin Q., Yang H. Expression of the interleukin 17 in cortical tubers of the tuberous sclerosis complex. *J. Neuroimmunol.*, 2013, vol. 262, no. 1–2, pp. 85–91. doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.05.007
27. Hu M., Huang G., Wu C., Lin J., Hsia S., Wang H., Lin K. Analysis of plasma multiplex cytokines for children with febrile seizures and severe acute encephalitis. *J. Child. Neurol.*, 2014, vol. 29, no. 2, pp. 182–186. doi: 10.1177/0883073813488829
28. Ichiyama T., Suenaga N., Kajimoto M., Tohyama J., Isumi H., Kubota M., Mori M., Furukawa S. Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Brain Dev.*, 2008, vol. 30, no. 1, pp. 47–52. doi: 10.1016/j.braindev.2007.05.008
29. Ishikawa N., Kobayashi Y., Fujii Y., Kobayashi M. Increased interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels in pediatric epilepsy patients with frequent, refractory generalized motor seizures. *Seizure*, 2015, vol. 25, pp. 136–140. doi: 10.1016/j.seizure.2014.10.007
30. Kaciński M., Budziszewska B., Lasoń W., Zajęc A., Skowronek-Bała B., Leśkiewicz M., Kubik A., Basta-Kaim A. Level of S100B protein, neuron specific enolase, orexin A, adiponectin and insulin-like growth factor in serum of pediatric patients suffering from sleep disorders with or without epilepsy. *Pharmacol. Rep.*, 2012, vol. 64, no. 6, pp. 1427–1433. doi: 10.1016/s1734-1140(12)70940-4
31. Kenney-Jung D., Vezzani A., Kahoud R., LaFrance-Corey R., Ho M., Muskardin T., Wirrell E., Howe C., Payne E. Febrile infection-related epilepsy syndrome treated with anakinra. *Ann. Neurol.*, 2016, vol. 80, no. 6, pp. 939–945. doi: 10.1002/ana.24806

32. Kim K., Kwak B., Kwon A., Ha J., Kim S., Bae S., Son J., Kim S., Lee R. Analysis of plasma multiplex cytokines and increased level of IL-10 and IL-1Ra cytokines in febrile seizures. *J. Neuroinflammation*, 2017, vol. 14, no. 1: 200. doi: 10.1186/s12974-017-0974-7
33. Kimizu T., Takahashi Y., Oboshi T., Horino A., Omatsu H., Koike T., Yoshitomi S., Yamaguchi T., Otani H., Ikeda H., Imai K., Shigematsu H., Inoue Y. Chronic dysfunction of blood-brain barrier in patients with post-encephalitic/encephalopathic epilepsy. *Seizure*, 2018, vol. 63, pp. 85–90. doi: 10.1016/j.seizure.2018.11.005
34. Kobylarek D., Iwanowski P., Lewandowska Z., Limphaibool N., Szafranek S., Labrzycka A., Kozubski W. Advances in the potential biomarkers of epilepsy. *Front. Neurol.*, 2019, vol. 10: 685. doi: 10.3389/fneur.2019.00685
35. Koh S. Role of neuroinflammation in evolution of childhood epilepsy. *J. Child. Neurol.*, 2018, vol. 33, no. 1, pp. 64–72. doi: 10.1177/0883073817739528
36. Kothur K., Bhandokar S., Wienholt L., Chu S., Pope A., Gill D., Dale R. Etiology is the key determinant of neuroinflammation in epilepsy: elevation of cerebrospinal fluid cytokines and chemokines in febrile infection-related epilepsy syndrome and febrile status epilepticus. *Epilepsia*, 2019, vol. 60, no. 8, pp. 1678–1688. doi: 10.1111/epi.16275
37. Kramer U., Chi C., Lin K., Specchio N., Sahin M., Olson H., Nababout R., Kluger G., Lin J., van Baalen A. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. *Epilepsia*, 2011, vol. 52, no. 11, pp. 1956–1965. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03250.x
38. Kumar P., Chan D., Lim A., Paleja B., Ling S., Yun L., Poh S., Ngho A., Arkachaisri T., Yeo J., Albani S. Pro-inflammatory, IL-17 pathways dominate the architecture of the immunome in pediatric refractory epilepsy. *JCI Insight*, 2019, vol. 4, no. 8: e126337. doi: 10.1172/jci.insight.126337
39. Kwon A., Kwak B., Kim K., Ha J., Kim S., Bae S., Son J., Kim S., Lee R. Cytokine levels in febrile seizure patients: a systematic review and meta-analysis. *Seizure*, 2018, vol. 59, pp. 5–10. doi: 10.1016/j.seizure.2018.04.023
40. Mao L., Ding J., Peng W., Ma Y., Zhang Y., Fan W., Wang X. Interictal interleukin-17A levels are elevated and correlate with seizure severity of epilepsy patients. *Epilepsia*, 2013, vol. 54, no. 9: e142-5. doi: 10.1111/epi.12337
41. Mikkonen K., Pekkala N., Pokka T., Romner B., Uhari M., Rantala H. S100B proteins in febrile seizures. *Seizure*, 2012, vol. 21, no. 2, pp. 144–146. doi: 10.1016/j.seizure.2011.10.006
42. Numis A., Foster-Barber A., Deng X., Rogers E., Barkovich A., Ferriero D., Glass H. Early changes in pro-inflammatory cytokine levels in neonates with encephalopathy are associated with remote epilepsy. *Pediatr. Res.*, 2019, vol. 86, no. 5, pp. 616–621. doi: 10.1038/s41390-019-0473-x
43. Patterson K., Baram T., Shinnar S. Origins of temporal lobe epilepsy: febrile seizures and febrile status epilepticus. *Neurotherapeutics*, 2014, vol. 11, no. 2, pp. 242–250. doi: 10.1007/s13311-014-0263-4
44. Pillai S., Mohammad S., Hacohen Y., Tantsis E., Prelog K., Barnes E., Gill D., Lim M., Brilot F., Vincent A., Dale R. Postencephalitic epilepsy and drug-resistant epilepsy after infectious and antibody-associated encephalitis in childhood: clinical and etiologic risk factors. *Epilepsia*, 2016, vol. 57, no. 1, pp. e7–e11. doi: 10.1111/epi.13253
45. Pisani F., Piccolo B., Cantalupo G., Copioli C., Fusco C., Pelosi A., Tassinari C., Seri S. Neonatal seizures and postneonatal epilepsy: a 7-y follow-up study. *Pediatr. Res.*, 2012, vol. 72, no. 2, pp. 186–193. doi: 10.1038/pr.2012.66
46. Saghazadeh A., Mastrangelo M., Rezaei N. Genetic background of febrile seizures. *Rev. Neurosci.*, 2014, vol. 25, no. 1, pp. 129–161. doi: 10.1515/revneuro-2013-0053
47. Sakuma H., Tanuma N., Kuki I., Takahashi Y., Shiomi M., Hayashi M. Intrathecal overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines in febrile infection-related refractory status epilepticus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2015, vol. 86, no. 7, pp. 820–822. doi: 10.1136/jnnp-2014-309388
48. Serino D., Santarone M., Caputo D., Fusco L. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): prevalence, impact and management strategies. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2019, vol. 15, pp. 1897–1903. doi: 10.2147/NDT.S177803
49. Shi L., Chen R., Zhang H., Jiang C., Gong J. Cerebrospinal fluid neuron specific enolase, interleukin-1 β and erythropoietin concentrations in children after seizures. *Child's Nerv. Syst.*, 2017, vol. 33, no. 5, pp. 805–811. doi: 10.1007/s00381-017-3359-4
50. Shiihara T., Miyake T., Izumi S., Sugihara S., Watanabe M., Takanashi J., Kubota M., Kato M. Serum and CSF biomarkers in acute pediatric neurological disorders. *Brain Dev.*, 2014, vol. 36, no. 6, pp. 489–495. doi: 10.1016/j.braindev.2013.06.011
51. Uludag I., Bilgin S., Zorlu Y., Tuna G., Kirkali G. Interleukin-6, interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist levels in epileptic seizures. *Seizure*, 2013, vol. 22, no. 6, pp. 457–461. doi: 10.1016/j.seizure.2013.03.004
52. Van Baalen A., Vezzani A., Häusler M., Kluger G. Febrile infection-related epilepsy syndrome: clinical review and hypotheses of epileptogenesis. *Neuropediatrics*, 2017, vol. 48, no. 1, pp. 5–18. doi: 10.1055/s-0036-1597271
53. Vargas-Sánchez K., Mogilevskaya M., Rodríguez-Pérez J., Rubiano M., Javela J., González-Reyes R. Astroglial role in the pathophysiology of status epilepticus: an overview. *Oncotarget*, 2018, vol. 9, no. 42, pp. 26954–26976. doi: 10.18632/oncotarget.25485
54. Vezzani A., Aronica E., Mazarati A., Pittman Q. Epilepsy and brain inflammation. *Exp. Neurol.*, 2013, vol. 244, pp. 11–21. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.09.033
55. Vezzani A., Viviani B. Neuromodulatory properties of inflammatory cytokines and their impact on neuronal excitability. *Neuropharmacology*, 2015, vol. 96, pp. 70–82. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.10.027
56. Vitaliti G., Pavone P., Marino S., Saporito M., Corsello G., Falsaperla R. Molecular mechanism involved in the pathogenesis of early-onset epileptic encephalopathy. *Front. Mol. Neurosci.*, 2019, vol. 12, pp. 118. doi: 10.3389/fnmol.2019.00118
57. Walker L., Janigro D., Heinemann U., Riikonen R., Bernard C., Patel M. WONOEP appraisal: molecular and cellular biomarkers for epilepsy. *Epilepsia*, 2016, vol. 57, no. 9, pp. 1354–1362. doi: 10.1111/epi.13460
58. Wilcox K., Vezzani A. Does brain inflammation mediate pathological outcomes in epilepsy? *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2014, vol. 813, pp. 169–183. doi: 10.1007/978-94-017-8914-1_14
59. Wipfler P., Dunn N., Beiki O., Trinka E., Fogdell-Hahn A. The viral hypothesis of mesial temporal lobe epilepsy — is human herpes virus-6 the missing link? A systematic review and meta-analysis. *Seizure*, 2018, vol. 54, pp. 33–40. doi: 10.1016/j.seizure.2017.11.015
60. Xanthos D., Sandkühler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2014, vol. 15, no. 1, pp. 43–53. doi: 10.1038/nrn3617

61. Xu D., Robinson A., Ishii T., Duncan D., Alden T., Goings G., Ifergan I., Podojil J., Penaloza-MacMaster P., Kearney J., Swanson G., Miller S., Koh S. Peripherally derived T regulatory and $\gamma\delta$ T cells have opposing roles in the pathogenesis of intractable pediatric epilepsy. *J. Exp. Med.*, 2018, vol. 215, no. 4, pp. 1169–1186. doi: 10.1084/jem.20171285
62. Youn Y., Kim S., Sung I., Chung S., Kim Y., Lee I. Serial examination of serum IL-8, IL-10 and IL-1Ra levels is significant in neonatal seizures induced by hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Scand. J. Immunol.*, 2012, vol. 76, no. 3, pp. 286–293. doi: 10.1111/j.1365-3083.2012.02710.x
63. Zhu M., Chen J., Guo H., Ding L., Zhang Y., Xu Y. High mobility group protein B1 (HMGB1) and interleukin-1 β as prognostic biomarkers of epilepsy in children. *J. Child Neurol.*, 2018, vol. 33, no. 14, pp. 909–917. doi: 10.1177/0883073818801654

Авторы:

Алексеева Л.А., д.б.н., руководитель и ведущий научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНК ЦИБ) ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;
Железникова Г.Ф., д.м.н., профессор, старший научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики ДНК ЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;
Горелик Е.Ю., к.м.н., научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы ДНК ЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;
Скрипченко Н.В., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, зам. директора по научной работе ДНК ЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия; зав. кафедрой инфекционных болезней ФП и ДПО Государственного педиатрического медицинского университета Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
Жирков А.А., младший научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики ДНК ЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Alekseeva L.A., PhD, MD (Biology), Head and Leading Researcher of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency (PRCCID), St. Petersburg, Russian Federation;
Zheleznikova G.F., PhD, MD (Medicine), Professor, Senior Researcher, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, PRCCID, St. Petersburg, Russian Federation;
Gorelik E.Y., PhD (Medicine), Researcher, Department of Neuroinfection and Organic Pathology of the Nervous System, PRCCID, St. Petersburg, Russian Federation;
Skripchenko N.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director of Science, PRCCID, St. Petersburg, Russian Federation; Head of the Department of Infectious Diseases of Postgraduate and Continuing Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation;
Zhirkov A.A., Junior Researcher, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, PRCCID, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 08.04.2020
 Отправлена на доработку 04.06.2020
 Принята к печати 13.07.2020

Received 08.04.2020
 Revision received 04.06.2020
 Accepted 13.07.2020