

SUMMARY

SHORT REVIEW OF TOPIC

Gadabadze M<sup>1</sup>., Kandashvili T<sup>2</sup>., Jibuti N.<sup>3</sup>, Kapanadze A.<sup>3</sup>, Dumbadze M.<sup>3</sup>

HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS AS A PATHOLOGICAL IMMUNE RESPONSE OF THE BODY

TSMU, DEPARTMENT OF HEMATOLOGY<sup>1</sup>, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE #3<sup>2</sup>, THE FIRST UNIVERSITY CLINIC <sup>3</sup>

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare and severe pathological condition caused by an abnormal and excessive immune response. It is usually caused by an underlying stimulus, most often an infection. HLH clinical manifestations include persistent fever, cytopenia, hepatosplenomegaly, and increased levels of condition-specific biomarkers. Patients may also experience coagulopathy, liver dysfunction, damage to the central nervous system, multi-organ failure, and other associated symptoms.

A significant proportion of patients with HLH have underlying genetic disorders that predispose them to the syndrome. HLH can also occur in patients with rheumatologic or auto-inflammatory disorders, in which case it is known as macrophage activation syndrome (MAS).

Juvenile systemic arthritis, adult-onset Still's disease, and systemic lupus erythematosus are the most common conditions associated with MAS.

HLH primarily affects infants between the ages of birth and 18 months, but it can occur at any age. The diagnosis of HLH is frequently difficult due to the condition's rarity and the lack of knowledge surrounding it, resulting in a delay in diagnosis.

გახარია თ., ბახტაძე ს., ხაჭაპურიძე ნ.

ანთეპითი ციტოკინების ექსპრესია პედიატრიული რეზისტენტული ეპილეფსიების დროს

თსსუ, გავფთხა ნევროლოგიის დეპარტამენტი

ბავშვთა ასაკის ეპილეფსიები წარმოადგენს სხვადასხვა ეტიოლოგიის მქონე ჰეტეროგენურ ნევროლოგიურ დაავადებას, რომელიც აღენიშნება 0-17 წლის ასაკის ბავშვთა 0,6%-ს [1-3]. გულყრათა ადეკვატური კონტროლის მიღწევა შეუძლებელია პაციენტთა 30%-ში [4], განსაკუთრებით კი - ეპილეფსიური ენცეფალოპათიების დროს, რომელიც გამოირჩევა მაღალი ფარმაკორეზისტენტობით [5]. ექსპერიმენტულ მოდელებზე ჩატარებული კვლევების საფუძველზე გაჩნდა მოსაზრება, რომ თავის ტვინის ეპილეფტოგენურ უბანში, გულყრის განმავლობაში

სხვადასხვა რეგულირებადი ტრიგერების მიღმა, აღმოცენდება ნეიროანთებითი პროცესების კასკადი. ეს უკანასკნელი იწვევს ეპილეფტოგენური უბნის ზომის ზრდას და ხელს უწყობს ფარმაკორეზისტენტობის ჩამოყალიბებას განვითარებად თავის ტვინში [6].

ეპილეფსიასა და ანთებას შორის აღნიშნული მრავალმხრივი კომპლექსური ურთიერთკავშირის შესწავლისას, კვლევის ძირითად სამიზნეს წარმოადგენს ისეთი ანთებითი მოლეკულები, როგორცაა ციტოკინები და ქემოკინები. ისინი უზრუნველყოფენ ცენტრალურ ნერვულ [ცნს] და იმუნურ სისტემებს შორის დიქოტომიური კავშირის მოდულაციას [7].

დადგენილია, რომ ადგილი აქვს სხვადასხვა სახის ციტოკინის ექსპრესია ეპილეფტოგენურ ქსოვილში. ციტოკინური დისბალანსი წარმოადგენს როგორც ცენტრალური ნერვული სისტემის ნეიროიმუნური, ისე პერიფერიული სისხლიდან გამონთავისუფლებული იმუნური უჯრედების აქტივაციის მარკერებს [8-11]. ცნს-ში არსებულ ნეიროიმუნურ და პერიფერიულ უჯრედებს შორის არსებული კომუნიკაციის მექანიზმების დასადგენად, უფრო და უფრო აქტიურად შეისწავლება ახალი კლასის მოლეკულები - ქემოკინები. დადასტურებულია, რომ ქემოკინები ახდენენ ლეიკოციტების მიგრაციის კონტროლს და ასრულებენ გარკვეულ როლს ნეირომოდულაციაში [12]. ექსპერიმენტულ მოდელებში შესწავლილია ზოგიერთი ქემოკინისა და მათი რეცეპტორების ექსპრესიის კავშირი ეპილეფსიასთან. აღსანიშნავია, რომ ქემოკინი CCL11 და მისი რეცეპტორები აღმოჩენილია ჰიპოკამპში და იმ პაციენტებთან თავის ტვინის ქსოვილში, რომელთაც ჩაუტარდათ ქირურგიული მკურნალობა რეზისტენტული ეპილეფსიის გამო [13]. ქემოკინების რეცეპტორების აქტივაცია განაპირობებს ისეთი ამგზნები ნეიროტრანსმიტერების ჭარბად გამოთავისუფლებას, როგორცაა გლუტამატი, რაც იწვევს მეორად ნეიროტოქსიკურობას და ნერვული უჯრედების სიკვდილს [14]. უკანასკნელ წლებში ჩატარებული მონაცემების მიხედვით დადგინდა, რომ სპეციფიკური ქემოკინები და მათი რეცეპტორები უზრუნველყოფენ პერიფერიული სისხლიდან მიგრირებული ლეიკოციტების განვლადობის მატებას ჰემატოენცეფალურ ბარიერში ცნს-ის სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობების, მათ შორის ეპილეფსიის დროს ექსპერიმენტულ მოდელებში [15]. ნეიროვასკულურ სისტემაში ლეიკოციტების ადჰეზიის დათრგუნვა, ადჰეზიური რეცეპტორების გენეტიკური დესენსიბილიზაციის გზით ან ანტიისხეულების მეშვეობით რეცეპტორების ინჰიბირება, თრგუნავს გულყრის პროვოცირებას და ეპილეფსიის განვითარებას [16].

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ანთებითი ციტოკინების, კერძოდ - CCL11-ის ექსპრესიის შეფასება როგორც წამალდაქვემდებარებულ, ისე რეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე ბავშვებში და მისი კორელაციის დადგენა ეპილეფსიის განმეორებითობის მაჩვენებელთან.

კვლევის მეთოდები

ჩატარებული კვლევის ფარგლებში შეფასდა 0-დან 16 წლამდე ასაკის 56 პაციენტი, რომელთაც მომართეს გივი ჟვანიას სახელობის პედიატრიის აკადემი-

ური კლინიკის პედიატრიული ნევროლოგიის განყოფილებას 2019 წლის მარტიდან 2021 წლის აპრილამდე პერიოდში. კვლევაში მონაწილე პირების მშობლების და/ან მეურვეების მიერ ხელმოწერილ იქნა ინფორმირებული თანხმობა.

დეტალური სამედიცინო ისტორიიდან შეგროვებული მონაცემები მოიცავდა პაციენტების დემოგრაფიულ მონაცემებს, ნეიროგანვითარების ისტორიას, ეპილეფსიით ავადობის ხანგრძლივობას, ინფორმაციას გულყრათა კონტროლისა და ანტიეპილეფსიური მკურნალობის ჩატარების შესახებ, ჩატარებული გამოკვლევების შედეგებს. გულყრათა სემიოლოგიური დიაგნოსტიკა ჩატარდა ეპილეფსიასთან მებრძოლი საერთაშორისო ლიგის კლასიფიკაციის (2017 წლის) საფუძველზე [15]. გულყრათა სიმძიმისა და სიხშირის შესაფასებლად გამოყენებულ იქნა როგორც ეპილეფსიის სიმძიმის გლობალური შეფასების [GASE] შკალა, ისე მშობლის მიერ ბინაზე წარმოებული გულყრათა დღიური აღრიცხვა/შეფასება [17].

პაციენტების შერჩევა და განაწილება მოხდა სამჯგუფად. პირველი ჯგუფი მოიცავდა პაციენტებს, სადაც ვერიფიცირებული იყო რეზისტენტული ეპილეფსიის დიაგნოზი (20 პაციენტი), მეორე ჯგუფი - პაციენტებს გულყრათა სრული რემისიით (20 პაციენტი), ხოლო მესამე ჯგუფი (16 პაციენტი) წარმოადგე-

ნილი იყო ჯანმრთელი ბავშვებით, რომელთაც ანამნეზში გულყრის ისტორია არ აღენიშნებოდათ. გულყრათა სრული რემისიის მქონე ჯგუფი მოიცავდა სიმპტომური ეპილეფსიის მქონე ბავშვებს ინტერიქტურ პერიოდში, სადაც ეპილეფსიის დიაგნოზი დადგინდა კლინიკური და ელექტროფიზიოლოგიური მონაცემების საფუძველზე, ხოლო გულყრათა რემისია მიღწეულ იქნა უკანასკნელი ერთი წლის განმავლობაში. რეზისტენტულ ჯგუფში, ეპილეფსიასთან მებრძოლი საერთაშორისო ლიგის დეფინიციის თანახმად, განაწილდნენ ის პაციენტები, რომელთაც ადეკვატურად შერჩეული, პირველი რიგის ორი ანტიეპილეფსიური მედიკამენტის გამოყენების მიუხედავად, გულყრათა კონტროლის მიღწევა ვერ მოხერხდა. საკონტროლო ჯგუფი მოიცავდა ჯანმრთელ ბავშვებს, რომელთაც ანამნეზში არ აღენიშნებოდათ რაიმე ტიპის, მათ შორის ფებრილური გულყრებიც კი. საკვლევი ჯგუფებიდან გამორიცხვის კრიტერიუმებს წარმოადგენდა: ცხელება, ან ცხელებით მიმდინარე ცნსის, ან სომატური დაავადებები, მწვავე ინფექციები, აუტოიმუნური და ალერგიული დაავადებები, არაეპილეფსიური პაროქსიზმული დარღვევები.

პაციენტთა დემოგრაფიული და კლინიკური მახასიათებლების მონაცემები წარმოდგენილია პირველ ცხრილში.

ცხრილი №1

პაციენტთა დემოგრაფიული და კლინიკური მონაცემები

საკვლევი ჯგუფი	რეზისტენტული ეპილეფსიის ჯგუფი	წამალდაქვემდებარებული ეპილეფსიის მქონე ჯგუფი	ჯანმრთელი (კონტროლი)
N	20	20	16
გოგონა/ბიჭი	8/12	11/9	8/8
ასაკი (საშუალო +SD წლები)	8.2+5.4	10+3.2	8.6+2.4
ეპილეფსიის ხანგრძლივობა n±SD, გულყრათა სიხშირე (n±SD, გულყრები/ თვის განმავლობაში)	6.2+0.5 10.0±14.2	3.8+1.2 0	- -
თავის ტვინის ბმრ კვლევის მონაცემები (%)	45	68	-
ნორმა	55	32	-
ანომალური ეეგ-პარამეტრები (%)			
ფოკალური ინტერიქტალური	29	26	-
ენცეფალოპათიური ცვლილებები	46	28	-
ბილატერალური სპაიკტალოვანი ცვლილებები	25	46	-
ანტიეპილეფსიური მედიკამენტები (n)			
მონოთერაპია	2	17	-
ორი მედიკამენტის კომბინაცია	10	3	-
პოლითერაპია	8	0	-
NHS ქულა			
>10	15	3	-
<10	5	17	-

რეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე პაციენტთა ჯგუფში, 2 შემთხვევაში აღინიშნებოდა ლანდაუ-კლეფ-ნერის სინდრომი, 2-ში - ლენოქს-გასტოს სინდრომი, 1-ში - რეტის მსგავსი სინდრომი - STXBP1 ეპილეფსია, 2-ში კი - დრავესა და ვესტის სინდრომები.

დანარჩენ 13 შემთხვევაში სპეციფიკური ეპილეფსიური სინდრომული დიაგნოსტიკა ვერ მოხერხდა, თუმცა ეპილეფსიასთან ბრძოლის საერთაშორისო ლიგის კრიტერიუმების მიხედვით, ორი ადეკვატურად შერჩეული ანტიეპილეფსიური მედიკამენტის უეფექტობის გამო, ეპილეფსია განისაზღვრა, როგორც ფარმაკორეზისტენტული.

დაავადების საშუალო ხანგრძლივობა წამალდაქვემდებარებული ეპილეფსიის მქონე პაციენტთა ჯგუფში იყო საშუალოდ 3.8±1, ხოლო რეზისტენტული ეპილეფსიის ჯგუფში - 6.5±0.5 წელი. რეზისტენტული გულყრების მქონე პაციენტთაგან არცერთი არ იმყოფებოდა კეტოგენურ დიეტაზე, არცერთ შემთხვევაში არ იყო გამოყენებული ცლომილი ნერვის სტიმულაცია. 8 პაციენტი იღებდა სამ ანტიეპილეფსიურ მედიკამენტს, 10 იმყოფებოდა - ორი ანტიეპილეფსიური მედიკამენტის კომბინაციაზე, 2 მათგანი კი - მონოთერაპიაზე. ეპილეფსიის სიმძიმის განსაზღვრის მიზნით გამოყენებული GASE-ის ქულების საფუძველზე პაციენტები შემდეგნაირად განაწილდნენ: 20%-ს აღენიშნებოდა საშუალო სიმძიმის მიმდინარეობა, 35% - მძიმე, 50% - უკიდურესად მძიმე.

სისტემური ანთების გამორიცხვის მიზნით ჩატარდა რამდენიმე სისტემური ლაბორატორიული ტესტი. სხვადასხვა საკვლევ ჯგუფს შორის არ იქნა ნაპოვნი სისტემური ლაბორატორიული მონაცემებში სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები [ყველა P>0.05]. თითოეული საკვლევი ჯგუფის პაციენტთა მონაცემები C რეაქტიული ცილის, შრატის გლუკოზის, ლეიკოციტების საერთო რაოდენობის, ნეიტროფილებისა და ლიმფოციტების თანაფარდობისა [NLR] და ჰემოგლობინის შემცველობის შესახებ წარმოდგენილია მე-2 ცხრილში.

ცხრილი №2

საკვლევი ჯგუფების ლაბორატორიული მონაცემები

კვლევის ჯგუფები	რეზისტენტული ეპილეფსიის ჯგუფი	წამალდაქვემდებარებული ეპილეფსიის მქონე ჯგუფი
C რეაქტიული ცილა (mg/l)	3.2±4.2	3.7±4.9
ლეიკოციტები (10 <sup>9</sup> /L)	8.3 ± 4.5	9.4 ± 3.0
ნეიტროფილები (%)	57.7 ± 21.6	54.1 ± 22.8
ლიმფოციტები (%)	40.0 ± 16.3	39.6 ± 15.6
ნეიტროფილებისა და ლიმფოციტების თანაფარდობა	1.4±1.3	1.38±1.19
შრატის გლუკოზა (mmol/L)	4.6 ± 2.1	5.3 ± 1.5

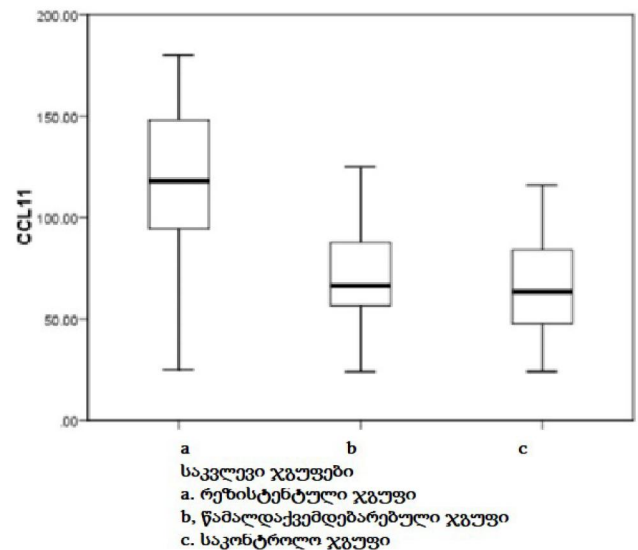
კვლევაში ჩართულ ყველა პაციენტს ჩაუტარდა ფიზიკალური და ნევროლოგიური შეფასება, ელექტროენცეფალოგრაფიული (ეეგ-ული) კვლევა. შემდგომ ეტაპზე კი ჩატარდა სისხლის ლაბორატორიული კვლევები, სისხლის შრატში ციტოკინების ან-

ალიზი ELISA მეთოდით.

სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა SPSS 21-ით [IBM SPSS Statistics, ვერსია 21.0, Armonk, NY]. რაოდენობრივი ცვლადები წარმოდგენილია საშუალო სტანდარტული დევიაციით  $\bar{x} \pm SD$ . მონაცემების დამუშავებისას ჩატარდა შაპირო-ვილკის ტესტი, ციტოკინის კონცენტრაციების რაოდენობრივი მონაცემები იყო არაპარამეტრული განაწილებით და საკვლევ ჯგუფებში კონცენტრაციის შესადარებლად გამოყენებულ იქნა მან-უიტნის U ტესტი, ციტოკინთა რაოდენობრივი დონის კორელაციისთვის გულყრის სიმძიმესთან და სიხშირესთან - სპირმენის რანგის კორელაცია. P-მნიშვნელობა <0.05 ჩაითვალა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანად.

შედეგები

ციტოკინების მიზნობრივი დონის ანალიზმა აჩვენა, რომ CCL11 უფრო მაღალი იყო რეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე პაციენტთა ჯგუფში წამალდაქვემდებარებულ ჯგუფთან შედარებით [U=54.5, p=0.014]. პირველ სურათზე გამოსახულია სტატისტიკური ანალიზის შედეგები თითოეულ ციტოკინთან მიმართებით.



სურ. №1. პლაზმაში CCL11 კონცენტრაცია რეზისტენტული ეპილეფსიის, წამალდაქვემდებარებული ეპილეფსიის და საკონტროლო ჯგუფების პაციენტებში წარმოდგენილი მედიანური, ინტერქვარტილური მონაცემებით 95% სარწმუნოების ინტერვალით pg/mL.

კვლევის შემდეგ ეტაპზე ჩატარდა კორელაციური ანალიზი გულყრათა სიხშირეს, მათ სიმძიმესა და პროანთებითი ციტოკინების კონცენტრაციას შორის. CCL11 კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად კორელირებდა გულყრათა სიხშირესთან [Rs=0.786]. ეპილეფსიის ხანგრძლივობა არ კორელირებდა რომელიმე შესწავლილი ციტოკინის დონესთან [ყველა p>0.05]. კორელაციური ანალიზი გულყრათა სიმძიმეს, სიხშირეს, ეპილეფსიის ხანგრძლივობასა და ციტოკინების კონცენტრაციას შორის საკვლევ ჯგუფებში გამოსახულია მე-3 ცხრილში.



კორელაცია ციტოკინებსა და გულყრათა სიმძიმეს შორის რეზისტენტული ეპილეფსიების ჯგუფში

საკვლევი პროინფლამატორული მოლეკულები	სპირმანის კორელაციის კოეფიციენტი					
	გულყრათა სიხშირე	Sig. (2 tailed)	გულყრათა სიმძიმე NHS3	Sig. (2 tailed)	ეპილეფსიის ხანგრძლივობა	Sig. (2 tailed)
CCL11	0.786*	0.000	0.185	0.172	-0.106	0.570

შედეგების განხილვა:

ჰიპოთეზა პროანთებითი ჯგუფის მოლეკულების, კერძოდ, ქემოკინების მონაწილეობის შესახებ ეპილეფტოგენეზსა და რეზისტენტული გულყრების გენერაციაში, ჯერ კიდევ მნიშვნელოვანი შესწავლის საგანია. მით უმეტეს, რომ კლინიკური მონაცემები ამ თვალსაზრისით მწირია. ქემოკინები თავდაპირველად იდენტიფიცირებულ იქნა როგორც ლეიკოციტების მიგრაციის კონტროლის განმარტოვებელი ქემოტაქსისის ფაქტორები, თუმცა, უკანასკნელ კვლევებში გამოიკვეთა მათი როლი ცენტრალური ნერვული სისტემის ჰომეოსტაზში ისეთი პროცესების რეგულაციაში, როგორცაა სინაფსური გადაცემა და ნეიროანთებითი პროცესები [17]. ვინაიდან ქემოკინები იმუნური სისტემის მარეგულირებელი მოლეკულებია, ამიტომ მათ მნიშვნელოვანი როლი ენიჭებათ ნეიროიმუნური კავშირების კოორდინაციაში ისეთ მდგომარეობების დროს, როგორცაა თავის ტვინის დაზიანება, ანთებითი პროცესები, ჰიპოქსიურ-იშემიური ენცეფალოპათია და ეპილეფსია [18]. უკანასკნელ წლებში ჩატარებული მონაცემების მიხედვით დადგინდა, რომ სპეციფიკური ქემოკინები და მათი რეცეპტორები უზრუნველყოფენ პერიფერიული სისხლიდან მიგრირებული ლეიკოციტების განვლადობას ჰემატოენცეფალურ ბარიერში ცნს-ის სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობების, მათ შორის ეპილეფსიის დროს ექსპერიმენტულ მოდელებში [19]. CCL11 წარმოადგენს CCR2 - რეცეპტორების სასიგნალო მარკერს, რომელთა მეშვეობითაც ხორციელდება ანთებადი კერისკენ როგორც მონოციტების მიგრაცია, ისე NK უჯრედების მობილიზაცია [20]. დადგენილია, რომ ლეიკოციტების ექსტრავაზაციაში მონაწილე ქემოკინების ექსპრესიისა და ქემოკინური რეცეპტორების მდგრადობის ცვლილება განაპირობებს სისხლძარღვთა უჯრედების ადჰეზიურ მოლეკულებსა და ლეიკოციტებს შორის მჭიდრო ურთიერთკავშირების ჩამოყალიბებას [21]. ენდოთელური უჯრედების აპიკალურ ზედაპირზე მობილიზირებული ქემოკინური რეცეპტორები წარმოადგენს სიგნალს, რომელიც ახდენს პერიფერიული სისხლის ნაკადიდან ლეიკოციტების მობილიზაციას. ჰემატოენცეფალური ბარიერის მომატებული გამავლობის ხარჯზე მიგრირებული ლეიკოციტები ურთიერთქმედებს ცნს-ში არსებულ იმუნურ უჯრედებთან, რამაც შესაძლოა განაპირობოს გულყრის განვითარება [22,23,24,25]. ნეიროვასკულურ სისტემაში ლეიკოციტების ადჰეზიის დათრგუნვა ანტისხეულებით განპირობებული რეცეპტორების ინჰიბირების გზით, ამცირებს გულყრის პროვოცირებისა და ეპილეფსიის განვითარების ალბათობას [26]. ამრიგად, ჰემატოენცეფალური ბარიერის გამტარობის დარღვევა შესაძლოა განხილული იქნას გულყრის დანყებისა და გავრცელების გამშვებ მექანიზმად [27].

უკანასკნელი კვლევებით, ასევე, დადგინდა ქემოკინების ტრანსპორტირების გაადვილება ჰემატოენცეფალური ბარიერის გზით [28], რაც შესაძლოა აიხსნას პერიფერიული პროანთებითი მოლეკულების ხარჯზე დაჩქარებული ნეიროანთებითი პროცესების კასკადით ჰემატოენცეფალური ბარიერის შეცვლილი პათოფიზიოლოგიის გამო.

ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევის შედეგების მსგავსად, არსებობს რამდენიმე კვლევა, სადაც დადგინდა, რომ ისეთი ნეიროანთებითი დაავადების დროს, როგორცაა ოპტიკური ნეირომიელიტი, CCL11 დონე მომატებულია სისხლის შრატსა და თავ-ზურგ ტვინის სითხეში [29]. მნიშვნელოვანია ის, რომ თავის ტვინის სხვადასხვა ანატომიური უბანი განსხვავებულია გარკვეული ქემოკინებისა და ციტოკინების ექსპრესიის კუთხით [30]. კერძოდ კი, პერივასკულარული ასტროციტები ახდენენ CCL11-ის სეკრეციას; შედეგად, მიკროგლიური უჯრედები ახდენენ CCR2, CCR3 და CCR5 რეცეპტორების ექსპრესიის რეგულაციას. ეს უკანასკნელი მოქმედებენ, როგორც რეცეპტორები CCL11-ისთვის, უპირატესად ჰიპოკამპში ენტორინულ ქერქთან და საფეთქლის ნილის ქერქულ ზონებთან შედარებით. ქემოკინური სიგნალების სიჭარბემ, მიკროგლიური უჯრედების აქტივაციისა და გავრცელების საპასუხოდ, შესაძლოა გარკვეული როლი შეასრულოს ჰიპოკამპის ემბრიოგენეზში [31] გლიურ-ნეირონული კომუნიკაციის ჩამოყალიბებაში მონაწილეობის საშუალებით [32]. აღნიშნული ჰიპოთეზით მტკიცდება ქემოკინების როლი როგორც ჰიპოკამპის სინაფსური პლასტიურობის მოდულაციაში, ისე ეპილეფტოგენეზშიც მსგავსი მექანიზმის საშუალებით.

ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევით დადგინდა CCL11-ის შედარებით მაღალი კონცენტრაცია რეზისტენტული პაციენტების ჯგუფში წამალდაქვემდებარებულ ჯგუფთან შედარებით. CCL11 დონის მატება კორელირება გულყრათა სიხშირესთან. სხვა საკვლევი ქემოკინების პლაზმურ კონცენტრაციებს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავებები პაციენტთა აღნიშნულ ორ ჯგუფში ნანახი არ იქნა.

დადგენილია, რომ ქემოკინების ოჯახის წარმომადგენელს - ეოტაქსინ CCL11-ს აქვს ეოზინოფილების მიზიდვის უნარი. შესაბამისად, მისი კლინიკური როლი ძირითადად განხილულია ალერგიული დაავადებების დროს. თუმცა აღსანიშნავია ისიც, რომ CCL11 ამავე დროს ახდენს ნეიროანთებითი კერისკენ მიკროგლიის მიგრაციის მოდულაციას. შედეგად ადგილი აქვს რეაქტიული რადიკალების წარმოქმნას, აგრეთვე ისეთი მიკროგლიური ნეიროტოქსიკური ფაქტორების სტიმულაციას, როგორცაა ნიკოტინამიდ ადენინ დინუკლეოტიდი ფოსფატ-ოქსიდაზები [NOX1, NOX2], TNF-a და IL-1b, რაც იწვევს გლუტამატის სეკრეციის მომატებას [33]. არსებობს მოსაზრება, რომ CCL11-ით

მოდულირებული ოქსიდაციური სტრესის გაძლიერება და გლუტამატის ნეიროტოქსიკურობა ხორციელდება NOX1 გზის მეშვეობით. აღნიშნული მექანიზმი შესაძლოა ედოს საფუძვლად CCL11-ის პროკონვულსანტულ ეფექტს მსგავსად სხვა ნევროლოგიური დარღვევებისა, სადაც მიკროგლიური NOX1 ექსპრესიის მატება წამყვან პათოფიზიოლოგიურ ფაქტორს წარმოადგენს [34].

აღსანიშნავია, რომ CCL11 კონცენტრაცია სისხლის შრატსა და თავ-ზურგ ტვინის სითხეში ავლენს მატების ტენდენციას ასაკთან დამოკიდებულებით; ვარაუდობენ, რომ CCL11 შეიძლება ჰქონდეს დამთრგუნველი გავლენა ცნს-ის ნეიროგენეზზე, რაც ინვევს კოგნიტური განვითარების დაყოვნებას გაძლიერებული გლიოზის, ანთებითი მოლეკულების ჰიპერექტიულობის და ROS დაზიანების ხარჯზე [35-38]. ამრიგად, CCL11-ით განპირობებული, ნეირონების ასაკდამოკიდებული დაზიანება შესაძლოა წარმოადგენდეს მეორად ნეიროპროტექტორულ ტრიგერს ეპილეფტოგენურ უბნებში გულყრათა აღმოცენებისთვის. კვლევაში კორელაცია CCL11-ის მომატებულ დონესა და პაციენტების ასაკსა და ეპილეფსიის ხანგრძლივობასთან ნაწილობრივ არ იქნა.

საყურადღებოა, რომ ჩვენს მიერ ჩატარებულ კვლევას აღნიშნებოდა გარკვეული შეზღუდვები. კერძოდ კი, პაციენტთა შედარებით მცირე რაოდენობა და საკვლევი პროანთებითი მოლეკულების შეფასება ერთჯერადად, დროის ერთ კონკრეტულ მონაკვეთში. აღსანიშნავია ისიც, რომ ანტიეპილეფსიური მკურნალობა შესაძლოა განხილული იყოს როგორც შესაძლო კოფაუნდერი ფაქტორი მისი შესაძლო, სპეციფიკური გავლენის გამო ციტოკინების დონეზე [39].

შემდგომი კვლევის მიზნით, უმჯობესი იქნება საკვლევი ციტოკინების შესწავლა დინამიკაში და შედარებით გაფართოებული ციტოკინური და ქემოკინური პანელის ანალიზი.

#### ლიტერატურა:

1. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, et al. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics*. 2017;139[5]:e20163908 ;
2. Zack MM, Kobau R. National and state estimates of the numbers of adults and children with active epilepsy — United States, 2015. *MMWR*. 2017; 66:821–825. DOI: 10.15585/mmwr.mm6631a1.
3. Russ SA, Larson K, Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics* 2012; 129:256-264. DOI: 10.1542/peds.2010-1371.
4. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug-resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51[6]:1069–1077.
5. Kalser J, Cross JH. The epileptic encephalopathy jungle - from Dr West to the concepts of aetiology-related and developmental encephalopathies. *Curr Opin Neurol*. 2018 Apr;31[2]:216-222. doi: 10.1097/WCO.0000000000000535. PMID: 29356691
6. Johannessen Landmark C, Potschka H, Auvin S, Wilmshurst JM, Johannessen SI, Kasteleijn-Nolst Trenité D, Wirrell EC. The role of new medical treatments for the management of developmental and epileptic encephalopathies: Novel concepts and results. *Epilepsia*. 2021 Apr;62[4]:857-873. doi: 10.1111/epi.16849. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33638459.
7. Nicola Specchio, Elaine C. Wirrell, Ingrid E. Scheffer, Rima Nabhout, Kate Riney, Pauline Samia, Marilisa Guerreiro, Sam Gwer, Sameer M. Zuberi, Jo M. Wilmshurst, Elissa Yozawitz, Ronit Pressler, Edouard Hirsch, Samuel Wiebe, Helen J. Cross, Emilio Perucca, Solomon L. Moshé, Paolo Tinuper, Stéphane Auvin, International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions, *Epilepsia*, 2022, 10.1111/epi.17241, 63, 6, [1398-1442]
8. Van Vliet, E. A., Aronica, E., Vezzani, A. & Ravizza, T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarker candidates in epilepsy: emerging evidence from pre-clinical and clinical studies. *Neuropathol. Appl. Neurobiol*. 2018, 44, 91–111
9. Mehta V, Ferrie CD, Cross JH, Vadlamani G. Corticosteroids including ACTH for childhood epilepsy other than epileptic spasms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 18;2015[6]:CD005222. doi: 10.1002/14651858.CD005222.pub3. PMID: 26086765; PMCID: PMC7390481.
10. Vezzani, A., Lang, B. & Aronica, E. Immunity and inflammation in epilepsy. *Cold Spring Harb. Perspect. Med*. 2015, 6, a022699
11. Kim I, Mlsna LM, Yoon S, et al. A postnatal peak in microglial development in the mouse hippocampus is correlated with heightened sensitivity to seizure triggers. *Brain and behavior*. 2015; 5[12]:e00403
12. Lisa Gillinder, Pamela McCombe, Tamara Powell, Gunter Hartel, David Gillis, Ingrid Leal Rojas, Kristen Radford, Cytokines as a marker of central nervous system autoantibody associated epilepsy, *Epilepsy Research*, 10.1016/j.epilepsyres.2021.106708, 176, [106708]
13. Uludag IF, Bilgin S, Zorlu Y, Tuna G, Kirkali G. Interleukin-6, interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist levels in epileptic seizures. *Seizure*. 2013; 22[6]:457–61. doi:10.1016/j.seizure.2013.03.004.
14. Pernhorst K, Herms S, Hoffmann P, Cichon S, Schulz H, Sander T, et al. TLR4, ATF-3 and IL8 inflammation mediator expression correlates with seizure frequency in human epileptic brain tissue. *Seizure*. 2013, 22[8]:675–8. doi:10.1016/j.seizure.2013.04.023.
15. Mao LY, Ding J, Peng WF, Ma Y, Zhang YH, Fan W, et al. Interictal interleukin-17A levels are elevated and correlate with seizure severity of epilepsy patients. *Epilepsia*. 2013, 54[9]:e142–5. doi:10.1111/epi.12337
16. Egunsola O, Choonara I, Sammons HM, Whitehouse WP. Safety of antiepileptic drugs in children and young people: A prospective cohort study. *Seizure*. 2018 Mar;56: 20-25. doi: 10.1016/j.seizure.2018.01.018
17. Aulická S, Ěeská K, Šána J, Siegl F, Brichtová E, Ošlejšková H, Hermanová M, Hendrych M, Michu EP, Brázdil M, Slabý O, Nestršil I. Cytokine-chemokine profiles in the hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res*. 2022, Feb;180:106858. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2022.106858.
18. Arisi GM. Nervous and immune systems signals and connections: Cytokines in hippocampus physiology and pathology. *Epilepsy Behav*. 2014;. doi:10.1016/j.yebeh.2014.01.017.
19. Thambi M, Nathan J, Bailur S, Unnikrishnan MK, Balal M, Radhakrishnan K. Is the antiseizure effect of ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy mediated through proinflammatory cytokines? *Epilepsy Res*. 2021 Oct;176:106724. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2021.106724.

20. Ransohoff RM. Chemokines and chemokine receptors: standing at the crossroads of immunobiology and neurobiology. *Immunity*. 2009, Nov 20;31[5]:711-21. doi: 10.1016/j.immuni.2009.09.010.
21. Aulická S, Ěeská K, Šána J, Siegl F, Brichtová E, Ošlejšková H, Hermanová M, Hendrych M, Michu EP, Brázdil M, Slabý O, Neštrašil I. Cytokine-chemokine profiles in the hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res*. 2022, Feb;180:106858. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2022.106858.
22. Cerri C, Caleo M, Bozzi Y. Chemokines as new inflammatory players in the pathogenesis of epilepsy. *Epilepsy Res*. 2017, Oct;136:77-83. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.07.016
23. Kenney MJ, Ganta CK. Autonomic nervous system and immune system interactions. *Compr Physiol*. 2014, Jul;4[3]:1177-200. doi: 10.1002/cphy.c130051. PMID: 24944034; PMCID: PMC4374437.
24. Li L, Yu Y, Hou R, Hao J, Jiang J. Inhibiting the PGE2 Receptor EP2 Mitigates Excitotoxicity and Ischemic Injury. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2020, Jun 25;3[4]:635-643. doi: 10.1021/acspstsci.0c00040.
25. Candelario-Jalil E, Taheri S, Yang Y, Sood R, Grosse-tete M, Estrada EY, et al. Cyclooxygenase inhibition limits blood-brain barrier disruption following intracerebral injection of tumor necrosis factor-alpha in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2007, 323: 488-98
26. Moavero R, Santarone ME, Galasso C, Curatolo P. Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev*. 2017, Jun;39[6]:464-469. doi:10.1016/j.braindev.2017.01.006.
27. Choonara I. Anti-Epileptic Drug Toxicity in Children. *Children [Basel]*. 2018 May 1;5[5]:57. doi: 10.3390/children5050057.
28. Egunsola O, Choonara I, Sammons HM, Whitehouse WP. Safety of antiepileptic drugs in children and young people: A prospective cohort study. *Seizure*. 2018 Mar;56: 20-25. doi: 10.1016/j.seizure.2018.01.018
29. Knight R, Wittkowski A, Bromley RL. Neurodevelopmental outcomes in children exposed to newer antiseizure medications: A systematic review. *Epilepsia*. 2021 Aug;62[8]:1765-1779. doi: 10.1111/epi.16953
30. Holmes GL. Cognitive impairment in epilepsy: the role of network abnormalities. *Epileptic Disord*. 2015, Jun;17[2] 101-16. doi: 10.1684/epd.2015.0739.
31. Poole BJ, Phillips NL, Stewart E, Harris IM, Lah S. Working Memory in Pediatric Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. 2021 Dec;31[4]:569-609. doi: 10.1007/s11065-021-09491-7.
32. Auvin S, Wirrell E, Donald KA, Berl M, Hartmann H, Valente KD, Van Bogaert P, Cross JH, Osawa M, Kanemura H, Aihara M, Guerreiro MM, Samia P, Vinayan KP, Smith ML, Carmant L, Kerr M, Hermann B, Dunn D, Wilmschurst JM. Systematic review of the screening, diagnosis, and management of ADHD in children with epilepsy. Consensus paper of the Task Force on Comorbidities of the ILAE Pediatric Commission. *Epilepsia*. 2018 Oct;59[10]:1867-1880. doi: 10.1111/epi.14549.
33. Kohrman MH. What is epilepsy? Clinical perspectives in the diagnosis and treatment. *J Clin Neurophysiol*. 2007, Apr;24[2]:87-95. doi: 10.1097/WNP.0b013e3180415b51.
34. O'Donoghue MF, Duncan JS, Sander JW. The National Hospital Seizure Severity Scale: a further development of the Chalfont Seizure Severity Scale. *Epilepsia*. 1996 Jun;37[6]:563-71. doi: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb00610.x.
35. GAZE SCORE Chan CJ, Zou G, Wiebe S, Speechley KN. Global assessment of the severity of epilepsy [GASE] Scale in children: Validity, reliability, responsiveness. *Epilepsia*. 2015 Dec;56[12]:1950-6. doi: 10.1111/epi.13216.
36. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 Jun;51[6]:1069-77. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
37. Helbig I, Tayoun AA. Understanding Genotypes and Phenotypes in Epileptic Encephalopathies. *Mol Syndromol*. 2016 Sep;7[4]:172-181. doi: 10.1159/000448530.
38. Galea I, Bechmann I, Perry VH. What is immune privilege [not]? *Trends Immunol*. 2007, Jan;28[1]:12-8. doi: 10.1016/j.it.2006.11.004.
39. Tong Y., Yang T., Wang J., Zhao T., Wang L., Kang Y., Cheng C., Fan Y. Elevated plasma chemokines for eosinophils in neuromyelitis optica spectrum disorders during remission. *Front. Neurol*. 2018; 9:44. doi: 10.3389/fneur.2018.00044

## SUMMARY

Gakharia T., Bakhtadze S., Khachapuridze N.

## EXPRESSION OF INFLAMMATORY CYTOKINES IN PAEDIATRIC REFRACTORY EPILEPSIES

TSMU, DEPARTMENT OF PAEDIATRIC NEUROLOGY

Paediatric epilepsy is a multifaceted neurological disorder with various aetiologies. Up to one third of patients are considered drug-resistant. The background impact of interfering inflammatory and neuronal pathways was closely linked to paediatric epilepsy. The characteristics of the inflamed state have been described not only in epilepsies, considered prototypes of having inflammatory pathophysiology, but even so in patients with refractory epilepsy, especially in epileptic encephalopathies. The imbalance of different cytokine levels was confirmed in several epileptic models. New targets for exploring neuroimmune mechanism in epileptogenesis are chemokines, which control leukocyte migration and have a possible role in neuromodulation. We measured serum interictal quantitative levels of chemokine CCL11 in correlation with seizure frequency and severity in controlled and refractory childhood epilepsies. Our refractory seizure group demonstrated significantly increased concentrations of eotaxin [CCL11] compared to the controlled epilepsy group. The higher level of CCL11 was correlated with increased seizure frequency. Thus our study confirms the hypothesis that proinflammatory cytokines may contribute to epileptogenesis and possibly have a role in developing seizure resistance.