

УДК 616. 853-092

DOI: 10.22141/2224-0713.2.88.2017.100192

Харибегашвили А.С.¹, Евтушенко С.К.², Иванова М.Ф.^{3,4}¹Телавский государственный университет, г. Телави, Грузия²Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина³Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины, г. Киев, Украина⁴Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины, г. Киев, Украина

О возможных новых нейрохимических механизмах патогенеза эпилепсии

Резюме. Согласно гипотезе, во время эпилепсии в головном мозге происходит постоянное накопление эпилептогенных веществ, которые в процессе эпилептической активности мозга претерпевают метаболические изменения, необходимые для их удаления (элиминации) из организма. Когда концентрация эпилептогенных веществ в головном мозге достигает пороговой величины, они вызывают припадок, а в более низких концентрациях — эпилептическую активность, характерную для межприпадного периода. В гипотезе рассматриваются такие клинические проявления эпилепсии, как насильственная нормализация электроэнцефалограммы, усиление эпилептической активности во время депривации сна как один из парадоксальных эффектов антиэпилептических препаратов при лечении эпилепсии, каким является феномен, когда назначение антиэпилептических средств сопровождается улучшением электроэнцефалографической картины, но с ухудшением клиники и учащением припадков, а смена препаратов приводит к обратному результату — улучшению клинической и ухудшению электроэнцефалографической картины. Согласно дополнению к гипотезе, эпилептические вещества, кроме того, что во время эпилептической активности мозга претерпевают метаболические превращения, необходимые для их дальнейшего удаления из организма, имеют альтернативные нейрохимические метаболические пути превращений, необходимые для их дальнейшего удаления из организма. В свете дополнения к гипотезе рассматриваются современные принципы лечения эпилепсии. Насильственная нормализация электроэнцефалограммы рассматривается как одно из проявлений аггравации эпилепсии. Авторы предлагают назвать феномен, когда назначение антиэпилептических средств сопровождается улучшением электроэнцефалографической картины, но с ухудшением клиники и учащением припадков, а смена препаратов приводит к обратному улучшению клинической и ухудшению электроэнцефалографической картины, клинико-электроэнцефалографической диссоциацией.

Ключевые слова: эпилепсия; нейромедиатор; насильственная нормализация электроэнцефалограммы; аггравация; гипотеза

История исследования эпилепсии насчитывает многие века, накоплен огромный пласт клинико-физиологических данных, менялись парадигмы относительно этиологии и патогенеза. Однако цельная теория, объединяющая и объясняющая эти данные, до сих пор не создана. Исследователями разных профилей продолжается выдвижение новых теорий и гипотез, стремя-

щихся объяснить те или иные проявления эпилепсии, объединить их в единую концепцию [1, 2].

Согласно современному представлению, в возникновении эпилептической активности значительную роль играют нейрохимические механизмы, нарушения, связанные с расстройством ионных, медиаторных и энергетических процессов, которые ведут к повышению

мембранной проницаемости и усилению в результате этого деполяризации нейронов, их сверхвозбудимости, эпилептизации нейронов, гиперсинхронизации, формированию эпилептического очага и в дальнейшем — эпилептической системы [3, 4], что при недостаточности антиэпилептической системы (состоящей из хвостатого ядра, мозжечка, латеральных ядер гипоталамуса, каудального ретикулярного ядра моста) приводит к развитию эпилепсии как болезни. Установлено и продолжает изучаться участие гормональных и иммунных систем в патогенетическом процессе [3–6].

В последнее время особое внимание исследователей привлекают каналопатии — патологические изменения в рецепторах K^+ и Na^+ -каналов (каналопатия), которые делают невозможным поддержку нормального градиента концентрации ионов по обе стороны мембраны и обуславливают пароксизмальную деполяризацию мембран. Эти дефектные натриевые каналы остаются открытыми слишком долго, в результате чего нейроны становятся гипервозбудимыми [7].

Известны два типа каналопатий: генетические, при которых функция ионных каналов аномальна или отсутствует в результате мутаций (генетические каналопатии являются основной причиной идиопатической генерализованной формы эпилепсии), и аутоиммунные, при которых антитела нарушают функцию каналов. Появляются доказательства существования третьего типа каналопатий — транскрипционных, которые являются результатом изменений экспрессии немутантных генов каналов [8].

Значительное влияние оказывают опиоидная нейрорепептидергическая система и производимые ею пептиды — энкефалины, эндорфины и др., выполняющие роль нейротрансмиттеров [9, 10].

Важная роль в индукции эпилепсии принадлежит глутаминергической системе, включающей в себя NMDA-рецептор — ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат (NMDA) и нейротрансмиттер глутамат. Глутамат в мозге — базисный нейротрансмиттер для возбуждающих синапсов. Синапсы, которые используют в качестве трансммиттера глутамат, локализируются приблизительно до 50 % в нейронах центральной нервной системы. Наибольшее их количество в переднем мозге (telencephalon) и гиппокампе [11]. В физиологических условиях NMDA-рецепторы активируются миллимольными концентрациями глутамата, который присутствует в синаптической щели в течение нескольких миллисекунд [12].

При патологической импульсации рецепторы активируются микромолярными концентрациями, но в течение значительно большего времени [13]. В результате этого происходит увеличение концентрации Ca^{2+} в клетках и накопление ионов K^+ во внеклеточном пространстве. Насыщение нейронов ионами кальция служит триггером для мобилизации ионов из внутриклеточного депо [14, 15].

Повышение концентрации внеклеточного K^+ рассматривается многими авторами как один из важней-

ших механизмов вовлечения нейронов в эпилептический процесс.

Другой возможный механизм включает в себя мутации, приводящие к неэффективным действиям гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) (наиболее распространенный тормозной нейромедиатор мозга). Также была выявлена эпилепсия, связанная с мутациями в генах некоторых неионных каналов [16]. Предложена гипотеза [17] касательно метаболических механизмов патогенеза эпилепсии, в свете которой рассмотрели ряд клинических проявлений эпилепсии, в том числе феномен насильственной нормализации электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [27].

Предложена гипотеза [17], согласно которой в головном мозге большого эпилепсией постоянно происходит накопление эпилептогенных веществ, которые, достигая определенной пороговой величины, вызывают припадок, причем эпилептогенные вещества в процессе эпилептической активности мозга претерпевают метаболические превращения, необходимые для их дальнейшего удаления из организма. Если концентрация эпилептогенных веществ в головном мозге не достигает пороговой величины, они вызывают слабую эпилептическую активность, отражающуюся преимущественно в эпилептических биоэлектрических феноменах, характерных для электроэнцефалографической картины межприпадного периода. При этом определенная часть эпилептогенных веществ, более вероятно, «вытесняет» межиктальную эпилептическую активность мозга.

В свете этой гипотезы авторы рассмотрели следующие клинические проявления эпилепсии.

В практике эпилептологов часто наблюдаются случаи, когда назначение антиэпилептических средств сопровождается улучшением электроэнцефалографической картины, но с ухудшением клиники и учащением припадков. Смена препаратов приводит к обратному результату — улучшению клинической и ухудшению электроэнцефалографической картины.

Данное клиническое проявление эпилепсии, согласно гипотезе, можно объяснить следующим образом. В процессе межиктальной эпилептической активности мозга происходит высвобождение части эпилептогенных веществ, это объясняется тем, что пороговая концентрация данных биогенных аминов медленно накапливается и достигает максимума за более длительный период. Таким образом, временной интервал между припадками увеличивается пропорционально интенсивности эпилептической активности мозга в межприпадном периоде. При назначении определенных противосудорожных средств можно достигнуть того, что нейроны клетки не будут отвечать эпилептической активностью на подпороговые концентрации эпилептогенных веществ, однако припадок все равно будет развиваться, когда концентрация эпилептогенных веществ будет достигать пороговой величины. В этом случае при отсутствии высвобождения эпилептогенных веществ через эпилептическую активность мозга в межиктальном периоде их накопление до пороговой

величины будет происходить быстрее, припадки будут развиваться чаще, однако межиктальная электроэнцефалографическая картина будет лучше.

При «удачном» подборе противосудорожных средств, если достигается как улучшение электроэнцефалографической картины вплоть до ее нормализации (известная как насильственная нормализация ЭЭГ), так и улучшение клинической картины вплоть до полного прекращения припадков, больной часто начинает испытывать психогенный дискомфорт, причем в такой степени, что, чтобы снять его, он прекращает принимать лекарства, тем самым провоцируя припадок [20–22, 27].

Объясняя данный факт насильственной нормализации ЭЭГ, следует отметить, что противосудорожные средства подбирают таким образом, что нейроны истощаются и перестают отвечать эпилептической активностью как на подпороговые, так и на пороговые величины концентрации эпилептогенных веществ. Данные биогенные амины накапливаются в головном мозге, что проявляется психоневрологическими расстройствами. Но припадок, который больной «сам провоцирует», удаляет эпилептогенные вещества, что улучшает психическое состояние пациента.

Также широко известно, что во время физиологического сна значительно учащается появление эпилептических биоэлектрических феноменов. Депривация сна приводит к появлению эпилептических биоэлектрических феноменов в бодрствовании, а при имеющемся наличии последних — к их учащению. Длительная же депривация может провоцировать припадок [2, 3, 23–25].

Что же касается вышеприведенного клинического проявления эпилепсии, то, согласно гипотезе, депривация сна, более вероятно, приводит к более быстрому накоплению эпилептогенных веществ, так как они не высвобождаются через повышенную эпилептическую активность во время сна. Большая концентрация эпилептогенных веществ приводит к повышению эпилептической активности во время бодрствования. Длительная же депривация сна — к накоплению эпилептогенных веществ до пороговой величины и тем самым провоцирует припадок.

Однако предложенная гипотеза не объясняет весь спектр современных принципов лечения эпилепсии, согласно которому назначением антиэпилептических препаратов добиваются как прекращения эпилептических биоэлектрических феноменов и нормализации ЭЭГ, так и прекращения припадков, а ведь антиэпилептические препараты отменяют спустя 2 года после прекращения припадков и нормализации ЭЭГ [3, 26].

В представленной статье нами предлагается дополнение к данной гипотезе. Согласно этому дополнению, эпилептогенные вещества, кроме того, что во время эпилептической активности мозга претерпевают метаболические превращения, необходимые для их дальнейшего удаления из организма, имеют альтернативные нейрохимические метаболические пути превращений, необходимые для их дальнейшей элиминации из организма.

Когда эпилепсия поддается современному принципу лечения, включаются альтернативные нейрохи-

мические пути метаболизма эпилептогенных веществ, необходимые для их дальнейшего удаления из организма. Эта дополнительная цепь нейрохимических превращений может включаться спонтанно при достижении определенной концентрации эпилептогенных веществ в мозге (этот механизм может функционировать в норме, предотвращая тем самым наступление эпилептического припадка при повышении концентрации эпилептогенных веществ в мозге), но в то же время эта цепь может включаться при усилении данных припадков под воздействием антиэпилептических препаратов.

При наличии определенного биохимического дефекта, обуславливающего отсутствие альтернативного пути метаболизма эпилептогенных веществ, может наблюдаться как феномен насильственной нормализации, так и описанный выше феномен, наблюдаемый при лечении эпилепсии, когда назначение антиэпилептических средств сопровождается улучшением электроэнцефалографической картины, но с ухудшением клиники и учащением припадков, а смена препаратов приводит к обратному действию — улучшению клинической и ухудшению электроэнцефалографической картины, а также феномен активации эпилептической активности депривацией сна вплоть до развития эпилептического припадка.

Авторы считают, что будет целесообразнее называть феномен, когда назначение антиэпилептических средств сопровождается улучшением электроэнцефалографической картины, но с ухудшением клиники и учащением припадков, а смена препаратов приводит к обратному результату — улучшению клинической и ухудшению электроэнцефалографической картины, **клинико-электроэнцефалографической диссоциацией**.

Рассматривая насильственную нормализацию и аггравацию эпилепсии вследствие приема противосудорожных препаратов во взаимосвязи, следует сказать, что при аггравации эпилепсии в подавляющем большинстве случаев нормализации ЭЭГ не происходит [27], тогда как при насильственной нормализации наблюдается ухудшение состояния больного, о чем свидетельствует тот факт, что больной, не зная о насильственной нормализации ЭЭГ, нередко прекращает принимать антиконвульсанты и провоцирует припадок, чтобы «улучшить» свое состояние.

Исходя из этого, можно согласиться с авторами [27] относительно того, что насильственная нормализация является одним из проявлений аггравации эпилепсии.

Давая нейрохимическое обоснование вышеуказанному механизму возникновения эпилептического припадка, необходимо отметить, что, по литературным данным, отмечается абсолютное или относительное (по отношению к ингибирующим трансмиттерам) повышение уровня возбуждающих трансмиттеров в нейронах головного мозга в предконвульсивной фазе приступа [3, 4, 28]. Считаем, что возникновение эпилептических приступов обусловлено спонтанной локальной или генерализованной нестабильностью мембран корковых нейронов, которая вызвана унаследованными или вторично приобретенными особенностями

метаболических процессов: дисбалансом возбуждающих и тормозных нейротрансмиттеров. Во время функционирования нейронов синхронно изменяется заряд их мембран.

При каналопатиях с более низким порогом возбудимости нейронов эпилептический приступ может наступать при более низких концентрациях эпилептогенных веществ.

Можно предположить, что дальнейшее развитие нейробиологии и нейроиммунологии эпилепсии предоставит возможность классифицировать эпилептические припадки в зависимости от того, повышение уровня какого возбуждающего или понижение уровня какого ингибирующего трансмиттера вызывает дисбаланс, в результате которого нейрон в процессе эпилептической активности «вынужден освободиться от повышенного уровня возбуждающего трансмиттера». В связи с этим заслуживают внимания все вещества (и в первую очередь играющие роль нейротрансмиттеров мозга: аминокислоты, кинурины, серотонин, дофамин, агонисты ГАМК-рецепторов и др. [22]), повышение абсолютного или относительного уровня которых прямо или косвенно приводит к недостаточности калий-натриевого насоса, повышению проницаемости мембран, усилению тенденции к деполяризации и, следовательно, сверхвозбудимости нейрона.

На основании вышеизложенного уже сегодня представляется возможным, что экспериментальное подтверждение предложенной гипотезы позволит разработать новые подходы к лечению больных эпилепсией как консервативным, так и оперативным методами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Габашивили В.М. // Сб. трудов Тбилисского симпозиума по функциональной нейрохирургии. — Тбилиси, 1985. — С. 5-10.
2. Сараджишвили П.М., Геладзе Т.Ш. Эпилепсия. — М., 1977. — С. 65-102.
3. Карлов В.А. Эпилепсия. — М., 1990. — С. 71-115.
4. Marc A., Dichter M.D. Emerging Concepts in the Pathogenesis of Epilepsy and Epileptogenesis // *Arch. Neurol.* — 2009. — 66(4). — 443-447.
5. Липатова Л.В. Нейроиммунные механизмы эпилепсии как ключ к патогенетическому лечению заболевания // *Эпилепсия.* — 2010. — № 3. — С. 20-27.
6. Page B., Pennel M.D. Hormonal Aspects of Epilepsy // *Neurologic Clinics.* — 2009. — V. 27, Is. 4. — P. 941-965.
7. Белоусова Е.Д. Трудности дифференциальной диагностики эпилепсии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2006. — № 6. — С. 13.
8. Stephen G. Waxman Transcriptional channelopathies: An emerging class of disorders // *Nature Reviews Neuroscience.* — 2001. — 2. — P. 652-659.
9. Joseph G. Bajorek, Randall J. Lee, Peter Lomax. Neuropeptides: A role as endogenous mediators of epileptic phenomena // *Annals of Neurology.* — 1984. — Vol. 16. — P. 31-38.

10. Koide S. et al. Metabolic profile of opioid peptides differs in the hippocampus and striatum of seizure-susceptible E1 mice // *Neurochem. Res.* — 1995. — Vol. 20. — P. 279.

11. Astrid G. Chapman Glutamate and epilepsy // *J. Nutr.* — April 1, 2000. — Vol. 130, № 4. — P. 1043-1045.

12. Clements J.D., Lester R.A., Tong G. et al. The time course of glutamate in the synaptic cleft // *Science.* — 1992. — Vol. 258, № 5087. — P. 1498-1501.

13. Globus M.Y., Busto R., Dietrich W.D. et al. Effect of ischemia on the in vivo release of striatal dopamine, glutamate, and gamma-aminobutyric acid studied by intracerebral microdialysis // *J. Neurochem.* — 1988. — Vol. 51, № 5. — P. 1455-1464.

14. Frandsen A., Schousboe A. Mobilization of dantrolene-sensitive intracellular calcium pools is involved in the cytotoxicity induced by quisqualate and N-methyl-D-aspartate but not by 2-amino-3-(3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-yl)propionate and kainate in cultured cerebral cortical neurons // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1992. — Vol. 89, № 7. — P. 2590-2594.

15. Lei S.Z., Zhang D., Abele A.E., Lipton S.A. Blockade of NMDA receptor-mediated mobilization of intracellular Ca²⁺ prevents neurotoxicity // *Brain. Res.* — 1992. — Vol. 598, № 1-2. — P. 196-202.

16. Литовченко Т.А. Эпилепсия: терминология, эпидемиология, классификация, этиология, патогенез // *НейроNews.* — 2010. — № 2. — С. 27-33.

17. Харибегашвили А.С., Чачия Г.И. К вопросу о патогенезе эпилепсии // *Международный неврологический журнал.* — 2012. — № 6(52). — С. 167-173.

18. Jacqueline A. French. Seizure Exacerbation by Antiepileptic Drugs // *Epilepsy Curr.* — 2005. — 5(5). — 192-193.

19. Lai Choo Ong. Seizures exacerbated by antiepileptic drugs in children // *Neurology Asia.* — 2010. — 15 (Suppl. 1). — P. 11-12.

20. Siddhartha Nadkarni, Vanessa Arnedo, Orrin Devinsky. Psychosis in epilepsy patients // *Epilepsia.* — 2007. — Vol. 48, Issue (Suppl. 9). — P. 17-19.

21. Krishnamoorthy E.S., Trimble M.R. Forsed Normalization: Clinical and Therapeutic Relevance // *Epilepsia.* — 1999. — 40 (Suppl. 10). — P. 57-64.

22. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. — М.: Гранат, 2016.

23. Beth A. Malow. Sleep Deprivation and Epilepsy // *Epilepsy Curr.* — 2004. — 4(5). — P. 193-195.

24. Евтушенко С.К., Омеляненко А.А. Клиническая электроэнцефалография у детей. — Донецк: Донеччина, 2005. — 860 с.

25. Евтушенко С.К., Омеляненко А.А. Идиопатические генерализованные эпилепсии // *Международный неврологический журнал.* — 2011. — № 6(44). — С. 56-72.

26. Литовченко Т.А. Современные принципы фармакотерапии эпилепсии // *НейроNEWS.* — 2010. — № 5(24). — С. 32-37.

27. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. К проблеме аггравации эпилептических приступов на фоне терапии антиэпилептическими препаратами // *Русский журнал детской неврологии.* — 2014. — № 2 (Т. IX). — С. 27-33.

28. Губанова Н.Б., Каракулова Ю.В. Патогенетическое значение серотонинергических механизмов в развитии идиопатических генерализованных форм эпилепсии // *Бюллетень сибирской медицины.* — 2008. — № 5. — С. 87-89.

Получено 19.11.2016 ■

Харибегашвілі О.С.¹, Євтушенко С.К.², Іванова М.Ф.^{3,4}

¹Телавський державний університет, м. Телаві, Грузія

²Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

³Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України, м. Київ, Україна

⁴Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України, м. Київ, Україна

Про можливі нові нейрохімічні механізми патогенезу епілепсії

Резюме. Відповідно до гіпотези, під час епілепсії в головному мозку відбувається постійне накопичення епілептогенних речовин, що в процесі епілептичної активності мозку зазнають метаболічних змін, необхідних для їх видалення (елімінації) з організму. Коли концентрація епілептогенних речовин у головному мозку досягає порогової величини, вони викликають напад, а в більш низьких концентраціях — епілептичну активність, характерну для міжпадного періоду. У гіпотезі розглядаються такі клінічні прояви епілепсії, як насильницька нормалізація електроенцефалограми, посилення епілептичної активності під час депривації сну як один із парадоксальних ефектів антиепілептичних препаратів при лікуванні епілепсії, яким є феномен, коли призначення антиепілептичних засобів супроводжується покращанням електроенцефалографічної картини, але з погіршенням клініки та почастішанням нападів, а зміна препаратів призводить до оберненого результату — поліпшення клінічної та погіршення

електроенцефалографічної картини. Згідно з доповненням до гіпотези, епілептичні речовини, крім того, що під час епілептичної активності мозку зазнають метаболічних перетворень, необхідних для їх подальшого видалення з організму, мають альтернативні нейрохімічні метаболічні шляхи перетворень, необхідні для їх подальшого видалення з організму. У світлі доповнення до гіпотези розглядаються сучасні принципи лікування епілепсії. Насильницька нормалізація електроенцефалограми розглядається як один із проявів агравації епілепсії. Автори пропонують назвати феномен, коли призначення антиепілептичних засобів супроводжується покращанням електроенцефалографічної картини, але з погіршенням клініки і почастішанням нападів, а зміна препаратів призводить до оберненого поліпшення клінічної та погіршення електроенцефалографічної картини, клініко-електроенцефалографічною дисоціацією.

Ключові слова: епілепсія; нейромедіатор; насильницька нормалізація електроенцефалограми; агравація; гіпотеза

A.S. Kharibegashvili¹, S.K. Yevtushenko², M.F. Ivanova^{3,4}

¹Telavi State University, Telavi, Georgia

²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

³Institute of Nuclear Medicine and Roentgen Diagnostics of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁴D.F. Chebotariv Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Possible new neurochemical mechanisms of epilepsy

Abstract. In the article, the authors offer a supplement to the hypothesis about the pathogenesis of epilepsy previously published by A.S. Kharibegashvili and G.I. Chachia. According to the hypothesis, in epileptic patients epileptogenic substances are permanently accumulating in the brain, which in the course of epileptic activity in the brain undergo metabolic changes requiring their removal from the organism. When the concentration of epileptogenic substances in brain reaches a threshold value, they cause a seizure, and in lower concentrations they cause epileptic activity typical for interictal period. In the context of this hypothesis, there are discussed the clinical signs of the epilepsy such as forced normalization, reinforcement epilepsy activity during the sleep deprivation and one of the paradoxical effect of antiepileptic drugs such as phenomenon when antiepileptic drugs prescribed cause an improvement of the electroencephalographic image but the clinical deterioration and increasing frequency of seizures, and the change of antiepileptic drugs gives us the opposite results:

improvement of the clinical picture and the deterioration of electroencephalographic image. According to the supplemented hypothesis, epileptogenic substances, except that, during epileptic activity in the brain undergo metabolic transformations required their removal from the body; there are also alternative transformation neurochemical pathways necessary for further removal (elimination) from the organism. The hypothesis discusses the modern principles of the epilepsy treatment. Forced normalization is considered as one of the manifestations of epilepsy aggravation. The authors proposes to call the phenomenon “clinical-electroencephalographic dissociation” when the anti-epileptic drugs is associated with improved electroencephalographic pattern, but with the deterioration of the clinic and frequent seizures, and the drug change leads to the opposite — the improvement of the clinical picture and the EEG deterioration.

Keywords: epilepsy; neuromediator; forced normalization of electroencephalogram image; aggravation; hypothesis