Новое в эпилептологии

Рубрику ведет
Бабкина Юлия Андреевна **–**
к.мед.н., врач функциональной диагностики, Лужицкий медицинский центр, г. Любань (Польша); научный сотрудник медицинского центра «НЕЙРОН», г. Харьков.
Материал публикуется при поддержке Украинской противоэпилептической лиги.

Адрес для корреспонденции:
paraboloid@i.ua

Уважаемые коллеги, вашему вниманию представлен обзор статьи «Neuroinflammation in post-traumatic epilepsy: pathophysiology and tractable therapeutic targets» авторов R. Sharma, W.L. Leung, A. Zamani et al., опубликованной в журнале *Brain Science* (2019 Nov. 9; 9 (11): pii: E318).

Одним из наиболее распространенных отдаленных последствий черепно-мозговой травмы (ЧМТ) является посттравматическая эпилепсия. По данным литературы, частота возникновения посттравматической эпилепсии значительно варьирует в зависимости от тяжести ЧМТ: от 4 % случаев — после легких травм до 50 % — при тяжелом поражении. Посттравматическая эпилепсия — это рецидивирующие и неспровоцированные припадки, возникающие не ранее чем через одну неделю после самого ЧМТ, что отличает их от острых приступов, которые появляются менее чем через неделю и считаются спровоцированными. На посттравматическую эпилепсию приходится до 20 % симптоматической (приобретенной) эпилепсии в общей популяции (Agrawal et al., 2006; Appleton and Demellweek, 2002; Statler et al., 2009).

В частности, посттравматическая эпилепсия может оказать глубокое негативное влияние на качество жизни человека не только самими повторяющимися припадками, но и тревожными и депрессивными расстройствами, стигматизацией пациента, его социальной изоляцией, и может быть связана с когнитивными нарушениями и экстернализующим поведением (Caplan et al., 2005). Авторы отмечают, что назначение противоэпилептических препаратов после перенесенного ЧМТ для предотвращения появления припадков не подкреплено достаточной доказательной базой, а у 33 % пациентов с посттравматической эпилепсией наблюдается фармакорезистентность припадков (Schmidt and Loscher, 2005; Larkin et al., 2016).

Черепно-мозговая травма считается двухэтапным повреждением мозга: первичное, или острое, влияние внешних механических сил на мозг и вторичное, которое развивается через несколько минут, дней или месяцев после данного воздействия и характеризуется сильным иммунным ответом, гибелью нейронов и оксидативным стрессом, усиленным нейрогенезом и нейропластичностью (Webster et al., 2017).

Активация иммунного ответа включает:

- повышение реактивности глии;
- высвобождение про- и противовоспалительных иммуномодуляторов;
- отек;
- разрушение гематоэнцефалического барьера;
- инфильтрацию мозга лейкоцитами и лимфоцитами.

Процессы вторичного повреждения усиливают возбуждающую синаптическую активность, а также снижают ингибирующую, тем самым изменяя восприимчивость к судорогам и запуская процесс эпилептогенеза.

Как отмечают авторы, посттравматическая эпилепсия может проявляться от нескольких месяцев до 10 лет после ЧМТ, и вероятность припадков обычно со временем увеличивается (DeGrauw et al., 2018; Ritter et al., 2016). Начало клинических проявлений данной патологии, как правило, ассоциируется со гиппокампальным склерозом, характеризующимся потерей пирамидных нейронов, активацией глиальных клеток и повышенной возбудимостью гиппокампа, что схоже с изменениями при нетравматической эпилепсии височной доли. Действительно, у 35–62 % пациентов с посттравматической эпилепсией локус судорог находится в височной доле (Neuberger et al., 2017; Lowenstein et al., 1992; Kelly et al., 2015). Другие участки коры головного мозга также участвуют в эпилептогенезе после ЧМТ, что выражается в гибели нейронов, нейровоспалении и реорганизации нейронных сетей после повреждения головного мозга (Yang et al., 2010; Cantu et al., 2015).

Воспаление — это физиологический процесс, тесно регулируемый врожденной иммунной системой, которая активирует и запускает гуморальный и клеточный иммунитет каскадом сигналов (Coutinho and Chapman, 2011). Так, патрулирующие лейкоциты выявляют молекулярные структуры, связанные с повреждением (DAMP) или патогеном (PAMP), экспрессируемые на поверхности чужеродных молекул, что инициирует высвобождение цитокинов и хемокинов и индуцирует хемотаксис в область повреждения ткани (Murphy et al., 2012).

Термин «нейровоспаление» относится к воспалительному ответу в центральной нервной системе (ЦНС). Исторически считалось, что мозг пользовался иммунной «привилегией» благодаря гематоэнцефалическому барьеру, который отделяет мозг от периферической иммунной системы. Но в настоящее время широко распространено мнение, что нейровоспаление является ключевым компонентом защитных механизмов мозга (Lucas et al., 2006).

Подобно воспалению в других тканях организма, этот процесс регулируется цитокинами, хемокинами, активными формами кислорода и другими вторичными мессенджерами, которые в основном вырабатываются инициированными клетками ЦНС после ЧМТ (DiSabato et al., 2016). Согласно современным данным, нейровоспаление играет важную роль как в процессе нейродегенерации, так и в регенерации (Semple and Morganti-Kossmann, 2012).

Гипотеза о том, что нейровоспаление и судорожная активность тесно связаны между собой, возникла из клинических данных об иммунной активации, проявляющейся в эпилептических очагах мозговой ткани у пациентов с эпилепсией (de Vries et al., 2016). Известно, что судороги вызывают быструю активацию близлежащих глиальных клеток, которые отвечают за увеличение выработки медиаторов воспаления для стимулирования воспалительного иммунного каскада (Vezzani et al., 2011; Dhote et al., 2007). С другой стороны, нейровоспаление также может быть причиной приступов эпилепсии, вызывая изменения в функции и связности нейронов, что приводит к региональной повышенной возбудимости и последующей восприимчивости к припадкам (Webster et al., 2017).

Интерлейкины 1 (IL-1) — ключевые медиаторы воспалительного ответа при очаговых и диффузных повреждениях головного мозга, так как, с одной стороны, связываясь с рецептором IL-1 типа I (IL-1RI), они могут влиять на широкий спектр типов клеток в мозге, а с другой — действовать независимо от пути лиганд-рецептор. Провоспалительный IL-1β является наиболее полно изученным, его повышенное содержание обнаруживают в мозгу пациентов с посттравматической эпилепсией спустя несколько минут или часов после травмы (Frugier and Morganti-Kossmann, 2010). Выраженный ответ IL-1β был продемонстрирован на экспериментальных моделях ЧМТ у грызунов: показано, что ингибирование IL-1β посредством антагониста IL-1RI способствовало нейропротекции (Yang et al., 1998). IL-1β — важный инициатор иммунного ответа, регулирующий высвобождение других цитокинов и хемокинов (Woodcock and Morganti-Kossmann, 2013), активных форм кислорода и других нейротоксических медиаторов, способствующих глиальной активации и пролиферации (Semple and Morganti-Kossmann, 2012). После ЧМТ IL-1β участвует в рекрутировании лейкоцитов, деградации внеклеточного матрикса, разрушении гематоэнцефалического барьера, образовании отеков и даже апоптозе клеток (Holmin and Mathiesen, 2000).

В последнее время появляется все больше данных о том, что IL-1β обладает иктогенными свойствами. По результатам клинических исследований, повышенный уровень IL-1 в сыворотке, спинномозговой жидкости и ткани мозга связан с целым рядом эпилептических состояний. Как показали лабораторные эксперименты *in vivo* и *in vitro*, IL-1β может подавлять опосредованную γ-аминооксимасляной кислотой нейротрансмиссию, ингибировать поглощение астроцитарного глутамата, модулировать возбуждение нейронов, что ускоряет начало судорог, в том числе способствовать генерации экспериментальных фебрильных судорог (Hu et al., 2000; Pickering et al., 2005). Авторы описали, как введение антагониста IL-1R в остром периоде после ЧМТ у молодых мышей снижало восприимчивость к судорогам через две недели после травмы, что сопровождалось снижением астроглиоза гиппокампа, а у мышей с посттравматической эпилепсией, получавших антагонист IL-1R, в дальнейшем наблюдалось улучшение пространственной памяти и снижалось количество вызванных судорог (через 6 месяцев после травмы) с относительной сохранностью кортикальной ткани (Semple et al., 2017).

Подобно IL-1β, эффекты цитокина — фактора некроза опухоли (TNF-α) — являются преимущественно провоспалительными, он действует через путь лиганд-рецептор, а взаимодействие TNF с рецептором TNF-R1 (также известным как p55) инициирует апоптоз (Semple and Morganti-Kossmann, 2012).

Однако в определенных типах клеток TNF-α может связываться с альтернативным рецептором TNF-R2 (также известным как p75), опосредуя нижестоящие сигнальные пути для регуляции пролиферации клеток (Wang and Shuaib, 2002). В контексте ЧМТ данные ранних экспериментальных исследований продемонстрировали отрицательные эффекты TNF-α, включающие стимуляцию инфильтрации лейкоцитов, деградацию гематоэнцефалического барьера и дегенерацию нейронов. Тем не менее, результаты последующих исследований на биологических моделях — мышах, с «нокаутированными» рецепторами TNF-α и TNF, показали, что недостаток TNF приводил к увеличению потери нейронов, времени восстановления и смертности после ЧМТ у грызунов (Stahel et al., 2000). Это согласуется с такими восстановительными функциями TNF-α, как способность модулировать выработку нейротрофина и защищать нейроны от опосредованного N-метил-D-аспартатом (NMDA) притока кальция (Taoufik et al., 2008). Подобная дихотомическая способность была выявлена и в отношении судорог: по результатам одного исследования, у трансгенных мышей с астроцитарной сверхэкспрессией TNF-α наблюдались более короткие судороги, тогда как у животных, у которых отсутствовали рецепторы TNF-α, были длительные судороги. В публикации о другом исследовании сообщалось, что у трансгенных мышей с избыточной экспрессией нейронов TNF-α развились судороги с последующей смертью (Balosso et al., 2005; Probert et al., 1995). Эта противоречивая роль TNF-α в эпилептогенезе, как полагают, соответствует активации различных рецепторов, p55 и p75.

Так, S. Balosso et al. (2005) продемонстрировали, что мыши с «нокаутированными» рецепторами p75 обладали повышенной судорожной активностью, в то время как животные с «нокаутированными» рецепторами p55 имели сниженную восприимчивость к судорогам.

Интерлейкин-6 (IL-6) экспрессируется рядом клеток мозга, включая астроциты, микроглию и нейроны (Woodroofe et al., 1991). По данным лабораторных исследований, IL-6 также играет конфликтную роль в нейровоспалении (Schobitz et al., 1993). Он может действовать как провоспалительный цитокин, увеличивая секрецию хемокинов и молекул адгезии, и тем самым усиливать рекрутирование лейкоцитов, но и напротив, ингибировать продукцию TNF-α, снижать опосредованную NMDA нейротоксичность и способствовать дифференцировке и выживанию нейронов (Morganti-Kossmann et al., 2002; Aderka et al., 1989; Wang et al., 2009; Kossmann et al., 1996; Islam et al., 2009).

Авторы отмечают, что в норме IL-6 обычно не обнаруживается в головном мозге, но после ЧМТ появляется в самой высокой концентрации в спинномозговой жидкости пациентов (Frugier and Morganti-Kossmann, 2010). Подобным же образом уровни IL-6 в сыворотке крови человека связывают с рядом состояний при эпилепсии, и в этом контексте он считается иктогенным (de Vries et al., 2016). В публикациях о нескольких исследованиях с участием пациентов сообщалось о корреляции между повышенными уровнями IL-6 в спинномозговой жидкости или плазме и выраженностью эпилептических припадков (Lehtimaki et al., 2003). Есть экспериментальные данные о том, что сверхэкспрессия IL-6 в ЦНС приводит к аберрантному возбуждению в гиппокампе, генерации спонтанных приступов и нейродегенерации (Dugan et al., 2009).

Амфотерин (негистоновый хромосомный белок с высокой подвижностью при электрофорезе, HMGB1) представляет собой ДНК-связывающий белок, который, выделяется поврежденными тканями DAMP и реактивными воспалительными клетками. Взаимодействуя с целым рядом рецепторов, в частности, рецептором конечных продуктов неферментативного гликирования (RAGE) и Толл-подобным рецептором (TLR4), HMGB1 способствует дальнейшей активации иммунных клеток и высвобождению провоспалительных цитокинов, усиливая иммунный ответ (Bianchi and Manfredi, 2007). Например, в ЦНС HMGB1 задействован в развитии отека мозга, процессах нейродегенерации и нейровоспаления при ряде болезненных состояний, включая эпилепсию и ЧМТ, участвует в эпилептогенезе и распространении судорог (Paudel et al., 2019). Повышенный уровень HMGB1 был обнаружен в тканях головного мозга, резецированных у пациентов с эпилепсией, тогда как в биологических моделях на животных установлено, что ингибирование HMGB1 снижает активность судорог и развитие эпилепсии (Crespel et al., 2002; Iori et al., 2017).

Интерлейкин-10 (IL-10) обычно характеризуется как противовоспалительный цитокин. В сочетании с трансформирующим фактором роста бета (TGF-β) он ингибирует ряд провоспалительных медиаторов, таких как IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF-α и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (Fiorentino et al., 1991). Авторы отмечают, что, по данным литературы, IL-10 регулирует активацию глиальных клеток и ингибирует рекрутирование и накопление лейкоцитов, способствует выработке фактора роста нервов. Введение экзогенного IL-10 после экспериментальной посттравматической эпилепсии у крыс снижает уровни провоспалительных IL-1β и TNF-α в ЦНС, уменьшает эпилептиформную активность, вызванную временными эпизодами гипоксии, и делает животных более устойчивыми к индукции приступов при использовании гипотермии (Knoblach and Faden, 1998; Levin and Godukhin, 2007; Ishizaki et al., 2009). Модулирует ли IL-10 уязвимость к судорогам после ЧМТ, еще не изучено.

Хемокины направляют приток иммунных клеток к месту повреждения или инфекции, что изначально является защитной реакцией организма, но также может привести к чрезмерной воспалительной реакции, которая в контексте ЧМТ способствует вторичной нейродегенерации (Milenkovic et al., 2019). Как отмечают авторы, повышенные уровни хемокинов (мотив C–C) лиганд 2 (CCL2), лиганд-5, лиганд –19 и лиганд-22; хемокинов (мотив CXC) лиганд 8 (CXCL8) и рецепторов хемокинов CX3CR1 и CXCR4 обычно описываются в исследованиях на экспериментальных моделях и когортах пациентов с эпилепсией, в том числе посттравматическая эпилепсия (Cerri et al., 2017; Lee et al., 2007).

CCL2, также известный как хемоаттрактантный белок-1 моноцитов (MCP-1), долгое время считался ключевым медиатором рекрутирования лейкоцитов в поврежденный мозг (Glabinski et al., 1996). В течение нескольких часов после травмы (острого периода после ЧМТ) уровень CCL2 в мозге, спинномозговой жидкости и сыворотке заметно повышается, приводя к отрицательным неврологическим последствиям (Semple et al., 2010; Di Battista et al., 2015). CCL2 связывается со своим первичным рецептором CCR2 для рекрутирования периферических моноцитов, что способствует проникновению макрофагов в поврежденный мозг и усилению нейровоспаления (Semple et al., 2010; Dzenko et al., 2005; Stamatovic et al., 2005).

Также CCR2 экспрессируется в ряде клеток ЦНС, включая микроглию, астроциты, эндотелиальные клетки и нейроны (Gadient and Otten, 1994). Экспрессия CCL2 значительно повышена в эпилептически измененных участках мозга человека, что может свидетельствовать о роли передачи сигналов CCL2/CCR2 в патогенезе и прогрессировании эпилепсии (de Vries et al., 2016; Wang et al., 2016; Wu et al., 2008).

Сообщалось, что CCL2 модулирует экспрессию и состав ионного канала, уменьшает торможение нейронов, ослабляет синаптические токи и может косвенно стимулировать судороги посредством индукции других провоспалительных цитокинов (Gosselin et al., 2005; Zhou et al., 2011).

Результаты недавнего исследования, проведенного C. Cerri et al. (2016), показали, что вывод CCL2 из сигнального пути одновременно уменьшает частоту острых припадков, вызванных действием липополисахаридов, и предотвращает судороги у животных с эпилепсией височной доли.

Продолжение обзора читайте в следующем номере.