

# ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И ПОРАЖЕНИЕ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ: АНАЛИЗ ДВУХ СЛУЧАЕВ

Носкова Т.Ю., Шведков В. В., Красников А.В., Шабалина А.А., Костырева М.В., Абаймов Д.А.,  
Федин П.А., Кротенкова М.В.

*Научный центр неврологии, Москва*

По данным эпидемиологических исследований у больных эпилепсией повышен риск развития церебро- и кардиоваскулярных заболеваний, а также риск внезапной и преждевременной смерти [8]. Тем не менее, коморбидность эпилепсии и цереброваскулярной патологии изучена недостаточно. Известно, что противоэпилептические препараты могут вызывать нарушения липидного и углеводного обмена, увеличение и снижение массы тела, влиять на гемостаз и гемореологию. Одним из факторов риска цереброваскулярной патологии у больных эпилепсией является гипергомоцистеинемия, вызванная приемом антиконвульсантов [1, 4, 7].

Гипергомоцистеинемия может носить как генетически обусловленный, так и ятрогенный характер. Повышенный уровень гомоцистеина вызывает эндотелиальную дисфункцию и развитие ангиопатии, что в свою очередь приводит к тяжелым осложнениям (инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз венозных синусов головного мозга, когнитивным нарушениям, невынашиванию беременности) [1, 2]. К сожалению, определение уровня гомоцистеина в плазме крови не получило такого широкого распространения, как изучение углеводного и липидного обмена или коагулограммы у больных с цереброваскулярными заболеваниями, и в ряде случаев данное состояние диагностируется нередко уже после сосудистой катастрофы. Хотя гипергомоцистеинемия поддается медикаментозной и немедикаментозной коррекции [1].

В настоящей статье мы приводим два случая развития болезни малых сосудов, ассоциированной с гипергомоцистеинемией, у больных эпилепсией.

*Больной А., 34 лет*, страдающий фокальной височной эпилепсией, обратился в ФГБНУ НЦН для коррекции терапии. Несмотря на прием вальпроевой кислоты 1000 мг в сутки и леветиретама 1500 мг в сутки, у больного сохранялись фокальные приступы с отключением сознания и орофарингеальными автоматизмами. По данным ночного видео-ЭЭГ (ВЭЭГ) мониторинга на фоне лечения у больного отмечалась эпилептиформная активность в левой височной области. На МРТ головного мозга, выполненной в дебюте заболевания, обнаружены многочисленные небольшие очаги в субкортикальных отделах белого вещества преимущественно в передних отделах больших полушарий.

*Больной Б., 28 лет*, в течение длительного времени наблюдался по поводу криптогенной фокальной эпилепсии, на фоне приема карбамазепина в суточной дозе 600 мг достигнута многолетняя медикаментозная ремиссия. Обратился в ФГБНУ НЦН для решения вопроса отмены препарата. Проведенное исследование показало отсутствие эпилептиформной активности по данным ночного ВЭЭГ-мониторирования. На МРТ головного мозга через 8 лет после начала болезни выявлены многочисленные небольшие очаги в белом веществе больших полушарий, расположенные как субкортикально, так и перивентрикулярно. При этом по МРТ головного мозга в дебюте заболевания очаговых изменений вещества мозга не было.

У обоих больных не было признаков таких цереброваскулярных заболеваний, таких как артериальная гипертония, атеросклероз, сахарный диабет, при которых наличие признаков микроангиопатии ожидаемо и неудивительно. Для выявления генеза поражения белого вещества пациентам проведено комплексное лабораторное исследование, включавшее клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов, определение в плазме крови С-реактивного белка, гомоцистеина, антител к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт, показателей коагулограммы, агрегации тромбоцитов под влиянием АДФ и адреналина. У обоих больных выявлено выраженное повышение уровня гомоцистеина: у больного А. – 48,9 мкмоль/л, у больного В. – 32,9 мкмоль/л (при референсных значениях у мужчин 5,46 – 16,20 мкмоль/л). Агрегация тромбоцитов под влиянием АДФ была несколько повышена: у больного А. – 51%, у больного Б. – 62% (референсные значения 40–46%).

Учитывая высокий уровень гипергомоцистеинемии, больным проведено исследование генетического риска развития тромбофилии. Исследованы: полиморфизм генов фактора свертываемости F2, фактора свертываемости F5, метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR, фактора свертываемости F7, фибриногена FBG, тромбоцитарного рецептора фибриногена ITGB3, ингибитора активатора плазминогена 1 SERPINE1, тромбоцитарного рецептора к коллагену ITGA2. У больного А. выявлен генотип TT по C677T-полиморфизму гена MTHFR, генотип 5G4G гена SERPINE1, генотип CT гена ITGA2. У больного Б. также был выявлен генотип TT гена MTHFR.

Выявленные высокие уровни гомоцистеина у больных, несомненно, генетически опосредованы, так как известно большое влияние гомозиготной мутации гена MTHFR (замена C677T) на возникновение тромбофилии. Но нельзя полностью исключить негативное влияние на метаболизм фолатов противоэпилептических препаратов, которые принимали больные. Так, известно, что карбамазепин, который принимает больной Б., вызывает индукцию микросомальных ферментов печени, разрушающих фолат. В литературе имеются данные о негативном влиянии вальпроевой кислоты, которую принимал больной А. [1, 7].

Гипергомоцистеинемия запускает ряд патофизиологических процессов, таких как чрезмерная активация NMDA-рецепторов, нарушение активация Toll-подобного рецептора 4, нарушение высвобождения кальция,

повышение активности никотинамидадениндинуклеотид-фосфат-оксидазы и последующее увеличение производства активных форм кислорода, увеличение активности синтазы оксида азота и расщепления синтазы оксида азота, повышение экспрессии провоспалительных цитокинов, включая IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1 и молекулу внутриклеточной адгезии-1. Все эти механизмы способствуют возникновению атеросклероза и связанных с ним осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт, аневризма аорты, а также болезни Альцгеймера и эпилепсии

Но имеется и противоположная точка зрения, согласно которой гипергомоцистеинемия представляется только как маркер этих заболеваний, а не фактор риска [6].

Гипергомоцистеинемия является фактором риска не только крупных тромбозов [9], но и, по некоторым данным, больше ассоциирована с болезнью малых сосудов, чем с атеросклерозом и инфарктами мозга [5]. Наши наблюдения подтверждают эту корреляцию. Обнаружение высокого уровня гомоцистеина, признаков микро-ангиопатии по данным МРТ в дебюте эпилепсии позволяет рассматривать гипергомоцистеинемия если не как этиологический, так патогенетический фактор в эпилептогенезе на примере больного А. У больного В. развитие микроангиопатии отмечалось в процессе болезни, возможно, за счет дополнительного влияния карбамазепина на метаболизм фолатов.

Таким образом, выявление признаков микроангиопатии по данным МРТ головного мозга у больных эпилепсией молодого возраста требует проведения дополнительных исследований для исключения гипергомоцистеинемии и генетической предрасположенности к тромбофилии с последующей медикаментозной коррекцией и мониторингом уровня гомоцистеина, фолиевой кислоты, витамина В12 в плазме крови. Коррекция данного состояния позволит сохранить жизнь и здоровье больным. Для уточнения роли микроангиопатии, ассоциированной с гипергомоцистеинемией, в патогенезе эпилепсии нужны дополнительные исследования.

#### Литература

- Ефимов, С.В. Гипергомоцистеинемия в клинической практике / Л.А. Озолина, А.З. Кашежева, О.В. Макаров. – М: ГЭОТАР-Медиа – 2013. – 80 С.
- Ansari, R. Hyperhomocysteinemia and neurologic disorders: a review/ R. Ansari [et al.] // J Clin Neurol. – 2014. – №4(10). – P. 281-288.
- Djuric, D. Homocysteine and homocysteine-related compounds: an overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems/ D. Djuric [et al.] // Can J Physiol Pharmacol. – 2018. – №10(96). – P. 991-1003.
- Elliott, J.O. Cardiovascular risk factors and homocysteine in epilepsy / J.O. Elliott, M.P. Jacobson, Z. Haneef // Epilepsy Res – 2007. – №2-3(76). – P. 113-123.
- Feng, C. Hyperhomocysteinemia associates with small vessel disease more closely than large vessel disease / C. Feng [et al.] // Int J Med Sci. – 2013. – №4(10) – P. 408-412.
- Ientile, R. Homocysteine, vitamin determinants and neurological diseases / R. Ientile [et al.] // Front Biosci (Schol Ed). – 2010. – №2. – P. 359-372.
- Katsiki, N. The effects of antiepileptic drugs on vascular risk factors: a narrative review / N. Katsiki, D.P. Mikhailidis, D.R. Nair // Seizure. – 2014. – №9(23). – P. 677-684.
- Neligan, A. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy / A. Neligan [et al.] // Brain. – 2011. – №2(134). – P. 388-395.
- Parnetti, L. Mild hyperhomocysteinemia is a risk-factor in all etiological subtypes of stroke / L. Parnetti [et al.] // Neurol Sci. – 2004. – №1(25). – P. 13-17.