

С.А.Громов, И.П.Лапин, Е.А.Федотенкова

К ИЗУЧЕНИЮ ЭПИЛЕПТОГЕННОЙ РОЛИ КИНУРЕНИНА
В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭПИЛЕПСИИ

(клинико-биохимическое исследование)

Санкт-Петербургский психоневрологический научно-исследовательский институт им В.М.Бехтерева

Р е ф е р а т. Изучено содержание эндогенного конвульсанта кинуренина в крови и в ликворе у 57 больных эпилепсией. Выявлены увеличение уровня кинуренина в крови больных эпилепсией по сравнению с контролем, более высокое содержание кинуренина в крови у больных с частыми припадками, снижение его уровня в ликворе непосредственно после пароксизма, что подтверждает определенную роль кинуренина в патогенезе эпилепсии.

С.А.Громов, И.П.Лапин, Е.А.Федотенкова

ЗЫЯНДАШ ПАТОГЕНЕЗЫНДА КИНУРЕНИННЫҢ
ЭПИЛЕПТОГЕН РОЛЕН ӨЙРЭНҮТӨ
(клиник-биохимик тикшеренү)

Зыяндаш чирле 57 авыруның канында һәм ликворенда кинуринның эндоген конвульсанты этгәлегә өйрәнелде. Зыяндаш белән авыручыларның канында кинурин дәрәжәсенә контроль группа белән чагыштырганда артуы, еш өянәклә авыруларның канында кинуринның югарырак булуы, пароксизмнан соң ликворда аның дәрәжәсе төшүе ачыклана. Болар үз чиратында кинуринның зыяндаш патогенезында билгеле ролен раслыйлар.

S.A.Gromov, I.P.Lapin, E.A.Fedotenkova

TO THE QUESTION OF STUDY
OF EPILEPTOGENIC ROLE
OF KYNURENINE IN THE EPILEPTIC PATHOGENESIS
(clinical and biochemical study)

It was studied the content of endogenic convulsive agent, kynurenine, in the blood and liquor of 57 epileptic patients. It was revealed raising of kynurenine level in the blood of epileptic patients as compared with the level of control group, as well as more high level of kynurenine in the blood of patients with frequent seizures and lowering its level in liquor just after paroxysm. The abovesaid confirms the certain role of kynurenine in the pathogenesis of epilepsy.

Успешное лечение больных эпилепсией тесно связано со знанием патогенеза заболевания, который, несмотря на многочисленные исследования, во многом еще неясен. Поэтому исследование отдельных сторон патогенеза, в том числе на биохимическом уровне, является весьма актуальным.

В последнее время для моделирования эпилепсии у подопытных животных с целью изучения различных сторон этиологии, патогенеза и лечения наряду со стандартными экзогенными конвульсантами (коразол, стрихнин, бикукулин, тиосемикарбазид, пикротоксин, электрошок), стали использовать так называемые "эндогенные" конвульсанты, что, несомненно, имеет ряд преимуществ, так как последние образуются в самом организме. Кроме того, изучение их в норме и патологии весьма важно не только для разработки патогене-

тических методов лечения, синтеза новых противоэпилептических препаратов специализированного действия, но и для диагностики эпилепсии.

Эндогенные конвульсанты объединяют 9 классов биогенных веществ: 1) возбуждающие аминокислоты (глутаминовая и аспарагиновая); 2) фолиевая кислота и фолинаты; 3) эндорфины; 4) β -карболины; 5) серосодержащие производные метионина; 6) пиридоксальфосфат; 7) простагландины; 8) эстрогены (эстрадиол); 9) метаболиты триптофана на кинурениновом пути метаболизма — кинуренины (L-кинуренин, 3-оксикинуренин, хинолиновая кислота). Наибольшее распространение в виде эндогенных конвульсантов получили в экспериментальной медицине кинуренины.

Механизм нейротропного, в том числе и судорожного, действия кинуренина и хинолиновой кислоты связывают с уменьшением тормозных процессов.

Хотя проявления эпилепсии весьма различны, для всех форм заболевания характерно нарушение активности нейронов, которая координируется балансом между тормозящими и возбуждающими аминокислотами. При чрезмерном преобладании процессов возбуждения над процессами торможения это равновесие нарушается, активность нейронов повышается и становится неконтролируемой, в результате развивается судорожный припадок. Возбуждающими конвульсивными эффектами обладает наряду с возбуждающими аминокислотами (ВАК) и "эндогенный" конвульсант кинуренин, являющийся одним из метаболитов незаменимой аминокислоты триптофана [7]. Поэтому изучение его содержания в биологических жидкостях (плазме крови и ликворе) у больных эпилепсией может способствовать раскрытию неизвестных сторон патогенеза и дать научное обоснование новым методам патогенетической терапии.

40% кинуренина синтезируется из триптофана внутри мозга, 60% — на периферии (в печени, легких, кишечнике и почках). С периферии в мозг кинуренин легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Поэтому колебания его концентрации в крови могут влиять и на активность процессов мозга.

Клинических работ по исследованию возбуждающих и конвульсивных свойств кинуренина мало. В экспериментах на животных выявлено [11], что при введении кинуренина в желудочки мозга мыши появляются возбуж-

дение и судороги (большой судорожный припадок и миоклонус). Дальнейшие исследования позволили подтвердить, что кинуренин участвует в эпилептогенезе [4, 6, 12, 13], выявлена и его определенная роль в этиологии и патогенезе психических расстройств — тревоги, депрессии, страха [5].

При изучении уровня кинуренина в плазме крови обнаружено его повышение у больных эпилепсией [2, 8, 9], при сочетании бронхиальной астмы и эпилепсии [1], алкогольной эпилепсии [3] и его снижение в ликворе [14] у больных эпилепсией, которое связывают с влиянием противосудорожных препаратов.

Задачами настоящего исследования были изучение концентрации кинуренина одновременно в крови и ликворе у больных эпилепсией в межприступном периоде, а также в ликворе после пароксизмов, возникших во время пневмоэнцефалографического исследования (ПЭГ). Необходимо было выяснить, кроме того, влияние частоты припадков на уровень кинуренина в биологических жидкостях и уточнить его эпилептогенное действие.

Были использованы следующие исследования: клиническое наблюдение, электроэнцефалографический, ПЭГ, биохимический методы. Концентрацию кинуренина в плазме и ликворе определяли хроматографическим методом с использованием флуоресцентного спектрофотометра фирмы "Хитахи" (модель MPF-3, волна возбуждения — 350 нм, волна эмиссия — 470 нм) [10]. Достоверность различий между группами больных определяли по критерию Стьюдента.

Под нашим наблюдением находились 57 больных эпилепсией (мужчин — 38, женщин — 19) с разной частотой и характером припадков. Больные были в возрасте от 16 до 52 лет. У 27 больных наблюдались частые припадки (4 и более в месяц), у 31 — редкие (меньше 4 припадков в месяц). Полиморфные припадки имели место у 33 больных, однотипные — у 24.

В контрольную группу вошли 10 практически здоровых лиц (мужчин — 4 и женщин — 6) в возрасте от 18 до 50 лет.

Уровень кинуренина исследовали у больных эпилепсией в плазме крови в межприступном периоде перед проведением ПЭГ и в ликворе во время ПЭГ утром натощак. У контрольной группы его концентрацию определяли только в плазме крови, она составила $87,6 \pm 5,7$ мкг%.

В крови у больных его уровень колебался от 63,3 до 202 мкг% (в среднем $105,6 \pm 4,7$ мкг%), при этом у больных с редкими припадками он был ниже — от 69 до 143 мкг% (в среднем $88,3 \pm 4,1$ мкг%) и статистически достоверно не отличался от показателей контроля. У больных с частыми припадками он был выше — от 109,8 до 202 мкг% (в среднем $128,9 \pm 9,3$ мкг%), что статистически достоверно выше его уровня в контроле и в группе больных с редкими

припадками ($P < 0,05$). В ликворе концентрация кинуренина колебалась от 2,5 до 10,4 мкг% (в среднем $5,59 \pm 0,28$ мкг%). Концентрация его не зависела от частоты припадков: при частых припадках он был равен $5,57 \pm 0,5$ мкг%, при редких — $5,71 \pm 0,4$ мкг% (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Концентрация кинуренина в крови и ликворе у больных эпилепсией с разной частотой припадков

Обследованные группы	Кинуренин, мкг%	
	в крови	в ликворе
Общая группа больных эпилепсией	$105,6 \pm 4,7$ $P_{1-4} > 0,05$	$5,59 \pm 0,28$ $P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} > 0,05$
Больные с частыми припадками	$128,9 \pm 9,3$ $P_{2-4} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	$5,57 \pm 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$ $P_{1-2} > 0,05$
Больные с редкими припадками	$88,3 \pm 4,1$ $P_{3-2} < 0,05$ $P_{3-4} > 0,05$	$5,71 \pm 0,4$ $P_{3-1} > 0,05$
Контрольная группа	$87,6 \pm 5,7$	—

Во время проведения ПЭГ у 8 больных возникли приступы: у 3 — слабо выраженные генерализованные судорожные, у 5 — парциальные по типу сложных абсансов. Таким образом, у больных этой группы кинуренин в ликворе определен после приступа, а кровь оказалась взятой до приступа (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Концентрация кинуренина в биологических жидкостях больных эпилепсией в разные периоды заболевания

Период заболевания	Кинуренин, мкг%	
	в крови	в ликворе
Межприступный период	$105,6 \pm 4,7$	$5,59 \pm 0,28$
До приступа	$97,9 \pm 19,5$ $P_{1-2} > 0,05$	—
После приступа	—	$4,89 \pm 0,86$ $P_{1-3} > 0,05$

Из табл. 2 видно, что содержание кинуренина в крови до приступа составляло в среднем $97,9 \pm 19,5$ мкг%. В ликворе после приступа его уровень был ниже среднего его содержания в межприступном периоде в общей группе больных (соответственно $4,9 \pm 0,9$ и $5,6 \pm 0,28$ мкг%; $P > 0,05$).

Таким образом, через несколько минут после приступов, возникших во время ПЭГ, отмечалась тенденция к снижению содержания кинуренина в ликворе. На основании этого можно предположить, что в момент пароксизма происходят сложные метаболические изменения, приводящие, по-видимому, к

разрушению эндогенного конвульсанта в ликворе. Для подтверждения этого предположения требуются дальнейшие исследования, проведение которых по этическим соображениям затруднено, так как связано со взятием ликвора. Следует отметить, что приступы после ПЭГ были кратковременными, слабо выраженными, развивались как реакция на введение воздуха в ликворосодержащие пространства, то есть были спровоцированы, и поэтому их нельзя полностью отождествлять со спонтанно развивающимися пароксизмами, возникающими при эпилепсии через определенные интервалы. В этот период, вероятно, и происходят своеобразные биохимические и нейрофизиологические реакции с участием эндогенных конвульсантов. Об этом свидетельствуют и результаты проведенных нами ранее исследований, которые показали снижение уровня кинуренина в крови больных эпилепсией после проведения курса адекватной противосудорожной терапии, а также при урежении и купировании припадков [8, 9]. Итак, увеличение уровня кинуренина у больных эпилепсией, более высокое его содержание в крови у больных с частыми припадками, а также тенденция к снижению его уровня в ликворе непосредственно после припадка подтверждают определенную роль эндогенного конвульсанта в патогенезе эпилепсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданова А.В., Буздин В.В., Иванова М.А., Рыжов И.В. //Современные методы исследования и лечения больных эпилепсией.—Л., 1989.
2. Громов С.А., Феготенкова Е.А. //Материалы пленума правления общества невропатологов.—Иркутск, 1992.—С.252—253.
3. Громов С.А., Ерышев О.Ф., Карташева Е.В., Рыжов И.В. //Журн. невропатол. и психиатр.—1991.—№ 6.—С.38—41.
4. Гусель В.А., Михайлов И.Б. //В кн.: Нейрофармакология.—Тез. Всесоюзной конф.—1980.—С.49.
5. Лапин И.П. //В кн.: Физиология и биохимия медиаторных процессов.—М., 1980.—С.117.
6. Михайлов И.Б., Гусель В.А. //Журн. невропатол. и психиатр.—1983.—№ 6.—С.870—873.
7. Рыжов И.В., Лапин И.П. //Журн. невропатол. и психиатр.—1986.—№ 1.—С.123—131.
8. Рыжов И.В., Феготенкова Т.Н. //Современные методы исследования и лечения больных эпилепсией.—Л., 1989.
9. Феготенкова Е.А. //В сб.: Профилактика нервнопсихиатрических заболеваний.—Томск, 1993.—С.217—219.
10. Шаршунова М., Шварц В., Михалец Г. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии.—Ч.2.—М., 1980.
11. Lapin I.P. //J. Neurol. Transmission.—1978.—Vol.42.—P.37—43.
12. Lapin I.P. //Epilepsia.—1981.—Vol.22.—P.257—265.
13. Lapin I.P. //Neuropharmacol.—1985.—P.237—240.
14. Vong S.N., Joseph M.H., Gauthier S. //J. Neurol. Transmission.—1983.—Vol.58.—P.193—204.

Поступила 10.02.97.

УДК 616.8—009.836:616.853

Ю.И.Кравцов, А.Г.Малов

ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ НАРУШЕНИЙ СНА У ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ ПАРОКСИЗМАМИ

Пермская государственная медицинская академия

Р е ф е р а т. Проведены анкетирование о нарушениях сна и полиграфическое исследование сна и бодрствования у 31 ребенка с височной эпилепсией. На основании данных литературы и собственных наблюдений предложена оригинальная классификация нарушений сна у детей. Нарушения сна разделены на перманентные и пароксизмальные. Пароксизмы подразделены на типичные гипнические (неэпилептические) парасомнии, "пограничные" пароксизмы, связанные со сном, и типичные эпилептические припадки, связанные со сном.

Ю.И.Кравцов, А.Г.Малов

ЦЕРЕБРАЛЬ ПАРОКСИЗМАЛЫ БАЛАЛАРНЫҢ ЙОКЫЛАРЫ БОЗЫЛУНЫ КЛАССИФИКАЦИЯЛАУ МӘСЪАЛАЛАРЕ

Чигә эпилепсияле 31 баланы йокы һәм йокысызлык хәлендә тикшерү һәм йокылары бозылу турында анкета тугыру үткәрелә. Әдәбиятка һәм шәхси күзәтүләргә нигезләнеп,

балаларның йокысы бозылуына үзгәчлеклә классификация бирелә. Йокы бозылу перманент һәм пароксизмал терләргә бүленә. Пароксизмалар типик зыяндаш булмаган парасомнияләргә, йокы белән бәйлә "чиктәш" пароксизмаларга һәм типик өянекләргә бүленә.

Yu.I.Kravtsov, A.G.Malov

PROBLEMS OF CLASSIFICATION OF SLEEP DISTURBANCE IN CHILDREN WITH CEREBRAL PAROXYSMS

Questioning on sleep disturbances and polygraphic investigations of sleep and active state in 31 children with temporal epilepsy has been carried out. According to literature available and original observations, the novel classification of sleep disturbances in children is offered. Sleep disturbances are divided into permanent and paroxysmal. Paroxysms are divided into typical hypnic (non-epileptic), sleep-related "border" paroxysms and typical sleep-related epileptic attacks.